

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TOSYLATE DE BRÉTYLIUM INJECTION USP

50 mg/mL

Antiarythmique

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger

Boucherville, Québec, Canada
J4B 7K8

Date de Préparation: 4 juillet 2007
Date de Révision:

Numéro de contrôle : 115036

Tosylate de Brétylium injection USP
50 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le brétylium, sel d'ammonium quaternaire, est un anti-adrénergique.

Cet agent supprime les fibrillations et les arythmies ventriculaires. Cependant, on n'a pas encore déterminé les mécanismes de son action antifibrillante et antiarythmique.

Le brétylium s'accumule électivement dans les ganglions sympathiques et leurs neurones adrénériques postganglionnaires où il inhibe la libération de norépinéphrine par diminution de l'excitabilité des terminaisons nerveuses adrénériques.

Le brétylium ne provoque pas de déplétion des catécholamines; l'administration parentérale du médicament se solde, dans un premier temps, par la libération de norépinéphrine au niveau des terminaisons nerveuses adrénériques postganglionnaires. Dans un deuxième temps, le brétylium s'oppose à la libération de norépinéphrine résultant de la stimulation des neurones.

Des rapports indiquent que ce médicament exerce un effet inotrope positif sur le myocarde, mais on n'est pas encore certain que cet effet soit direct ou découle de la libération des catécholamines.

Le blocage adrénérique périphérique entraîne couramment une hypotension orthostatique, son effet étant moins marqué sur la pression artérielle en position couchée.

La demi-vie plasmatique du brétylium varie de 5 à 10 heures. Chez 4 volontaires normaux qui avaient reçu une dose unique de 4 mg/kg de brétylium, par voie intraveineuse, la demi-vie du produit a atteint 7,8 heures en moyenne.

Le brétylium est éliminé intact par le rein. En effet, de 70 à 80 % du médicament sont excrétés en moins de 24 heures sous forme inchangée dans les urines, et encore 10 % pendant les 3 jours suivants.

On ignore si le brétylium passe dans le placenta, mais on sait qu'il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

On n'a pas établi de corrélation entre la concentration plasmatique du brétylium et l'intensité de son action antiarythmique: on ne peut donc se servir de cet indice pour individualiser la posologie.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Tosylate de brétylium injection USP peut être utile dans le traitement de dernier recours des arythmies ventriculaires à risque mortel, en particulier la tachycardie et la fibrillation ventriculaires réfractaires à la thérapeutique médicamenteuse classique.

L'usage du Tosylate de brétylium injection USP est réservé aux unités de soins intensifs des hôpitaux disposant de l'équipement nécessaire pour le monitoring et le traitement des patients atteints d'arythmies cardiaques graves.

Après l'administration du Tosylate de brétylium injection USP, il peut s'écouler de 20 minutes à 6 heures avant que l'effet antiarythmique ne se manifeste. Les produits à action rapide tels que la lidocaïne ou le procaïnamide demeurent le traitement de choix pour les arythmies ventriculaires graves. Si celles-ci persistent ou récidivent malgré le traitement par la lidocaïne ou d'autres antiarythmiques, on peut recourir au brétylium pour rétablir le rythme sinusal.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'est pas prouvé que l'administration prophylactique de Tosylate de brétylium injection USP soit avantageuse dans l'infarctus du myocarde récent mais sans complications. Dans un tel cas, Tosylate de brétylium injection USP risque d'entraîner des effets cardio-vasculaires imprévisibles. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé pour prévenir les arythmies chez les malades ayant récemment subi un infarctus myocardique.

MISES EN GARDE

Hypotension

L'administration de Tosylate de brétylium injection USP provoque couramment une hypotension posturale caractérisée par les symptômes subjectifs suivants: étourdissements, sensation de tête légère, vertige et évanouissement. L'hypotension est présente chez environ 50 % des patients en position couchée. L'hypotension peut survenir à des doses inférieures à celles qui sont nécessaires pour supprimer l'arythmie.

Il faut tenir compte de cet effet hypotenseur du Tosylate de brétylium injection USP, surtout pendant une anesthésie.

Les malades doivent rester en position couchée jusqu'à ce qu'ils acquièrent une tolérance à l'effet hypotenseur du Tosylate de brétylium injection USP. Bien que l'on ne puisse prévoir à quel moment apparaît cette tolérance, cela peut prendre plusieurs jours.

Il est inutile de traiter l'hypotension lorsque la pression en position couchée est inférieure à 75 mm Hg, à moins qu'elle ne soit associée à d'autres symptômes. Par contre, si la pression systolique en position couchée tombe au-dessous de 75 mm Hg, on peut pratiquer une perfusion de dopamine ou de norépinéphrine pour élever la pression artérielle. Si l'on administre des

catécholamines, on emploiera une solution diluée et l'on surveillera étroitement la pression artérielle, étant donné que les effets vasopresseurs de ces substances sont accentués par Tosylate de brétylium injection USP. Au besoin, on corrigera la déshydratation et l'on favorisera l'expansion volémique à l'aide de sang ou de plasma.

Hypertension transitoire et augmentation passagère de la fréquence des arythmies

Tosylate de brétylium injection USP, provoquant d'abord une libération de norépinéphrine par les terminaisons nerveuses adrénergiques post-ganglionnaires, une hypertension ou un accroissement de la fréquence des extrasystoles ventriculaires et d'autres arythmies peuvent survenir temporairement chez certains malades. On a observé le plus souvent ce type d'arythmies après administration de catécholamines inotropes.

Emploi concomitant de glucosides digitaliques

La libération initiale de norépinéphrine causée par Tosylate de brétylium injection USP peut accroître la toxicité des glucosides digitaliques. Lorsqu'une arythmie cardiaque à risque mortel survient chez un malade digitalisé, on doit utiliser Tosylate de brétylium injection USP seulement si cette arythmie ne semble pas due à une intoxication digitalique et si les autres antiarythmiques sont inefficaces. Il faut éviter d'instituer un traitement associant les glucosides digitaliques et Tosylate de brétylium injection USP.

Patients à débit cardiaque fixe

On doit éviter de donner du Tosylate de brétylium injection USP aux patients dont le débit cardiaque est fixe (rétrécissement aortique ou hypertension pulmonaire grave), car une hypotension prononcée peut résulter de la chute de la résistance périphérique sans augmentation compensatoire du débit cardiaque. Si l'arythmie constitue une menace pour la survie du malade, on peut utiliser le tosylate de brétylium injection à condition d'administrer immédiatement des catécholamines vasoconstrictives en cas d'hypotension grave.

Utilisation chez les personnes âgées

La clairance rénale du produit tendant à varier chez les personnes âgées, il peut être nécessaire de modifier la posologie.

Utilisation durant la grossesse

L'innocuité du Tosylate de brétylium injection USP chez la femme enceinte n'est pas établie. Cependant, comme ce médicament n'est destiné qu'aux cas très graves, on peut l'employer durant la grossesse lorsque les avantages l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez l'enfant ne sont pas établies. Bien que l'on ait déjà administré Tosylate de brétylium injection USP à un certain nombre de patients en pédiatrie, cela ne suffit pas à déterminer la posologie appropriée et les restrictions d'emploi.

PRÉCAUTIONS

L'administration intraveineuse rapide peut provoquer des nausées et des vomissements importants. Par conséquent, il faut diluer Tosylate de brétylium injection USP dans du dextrose et perfuser lentement, excepté dans les arythmies ventriculaires à risque mortel telles que la fibrillation ventriculaire; dans ces cas, on administrera le tosylate de brétylium injection le plus rapidement possible.

Insuffisance rénale

Étant donné que Tosylate de brétylium injection USP est excrété principalement par le rein, une insuffisance rénale commande la réduction de la posologie.

Bradycardie sinusale

Tosylate de brétylium injection USP pouvant aggraver la bradycardie sinusale, il faut, dans ce cas, l'administrer avec prudence.

Interactions Médicamenteuses

Lorsque le brétylium est employé en association avec des médicaments comme la quinidine, le procaïnamide et le propranolol, il faut soumettre les patients à une observation attentive à cause de la possibilité de prolongation marquée du temps de conduction A-V et de l'aggravation d'un bloc A-V préexistant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires le plus souvent signalés sont l'hypotension posturale et l'hypotension en position couchée qui surviennent habituellement dans la première heure du traitement (voir **MISES EN GARDE**).

Environ 3 % des patients ont souffert de nausées et de vomissements, mais surtout à la suite de l'administration intraveineuse rapide de Tosylate de brétylium injection USP.

Les vertiges, les vomissements, la sensation de tête légère et la syncope qui accompagnent parfois l'hypotension posturale ont été relevés chez près de 7 sujets sur 1000.

On a aussi fait mention chez un petit nombre de patients, soit approximativement 1 ou 2 sur 1000, les troubles suivants : bradycardie, multiplication des extrasystoles ventriculaires, hypertension transitoire, augmentation initiale de la fréquence des arythmies (voir **MISES EN GARDE**), déclenchement de crises angineuses et sensation d'oppression sous-sternale.

Enfin, dans environ 1 cas sur 1000, on a signalé les effets suivants : trouble fonctionnel rénal, diarrhée, douleurs abdominales, hoquet, éruption maculaire érythémateuse, bouffées congestives, hyperthermie, confusion, psychose paranoïde, labilité émotionnelle, léthargie, sensibilité généralisée à la pression, anxiété, essoufflement, transpiration profuse, congestion nasale et conjonctivite bénigne. La relation entre ces réactions et l'administration de Tosylate de brétylium injection USP n'est pas clairement établie.

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE

Les symptômes sont vision trouble, céphalée, nausées, hypotension et collapsus circulatoire. Le traitement doit être symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'usage clinique du Tosylate de brétylium injection USP est réservé au traitement des arythmies ventriculaires à risque mortel sous surveillance électrocardiographique constante. Étant donné qu'un certain délai s'écoule avant que ne s'exerce l'action antiarythmique, Tosylate de brétylium injection USP ne peut remplacer les antiarythmiques d'action rapide couramment utilisés. De plus, il ne doit être employé en clinique que pour une courte période. Les patients doivent être alités pendant toute la durée du traitement sinon il faut les surveiller étroitement au cas où surviendrait une hypotension posturale. On n'a pas encore défini le schéma posologique optimal pour l'administration parentérale du Tosylate de brétylium injection USP. On a relativement peu d'expérience avec les doses supérieures à 30 mg/kg par jour, bien que l'on n'ait pas observé de réactions défavorables avec ces doses. On suggère de suivre le schéma posologique suivant :

Arythmie ventriculaire présentant un risque immédiat pour la vie du patient, comme la fibrillation ventriculaire

Administrer Tosylate de brétylium injection USP (50 mg/mL) **non dilué** à raison de 5 mg/kg de poids corporel par injection intraveineuse rapide. On doit utiliser les techniques habituelles de réanimation cardio-respiratoire, y compris la défibrillation, avant et après l'injection, conformément aux bonnes pratiques médicales. Si la fibrillation ventriculaire persiste, on peut augmenter la dose à 10 mg/kg et répéter l'injection à intervalles de 15 à 30 minutes jusqu'à ce qu'une dose totale ne dépassant pas 30 mg/kg ait été administrée.

Autres arythmies ventriculaires

Administration intraveineuse : Il faut **diluer** comme suit Tosylate de brétylium injection USP avant de l'administrer par voie intraveineuse. Tout en appliquant les techniques aseptiques, diluer le contenu d'une fiole de 10 mL, contenant 500 mg de tosylate de brétylium dans du Dextrose Injectable USP ou du Chlorure de Sodium Injectable USP afin d'obtenir une solution ayant un volume minimal de 50 mL. On doit administrer les solutions diluées dans les 24 heures qui suivent la préparation. Le produit dilué doit être examiné pour la présence de particules, de décoloration, solution trouble ou présence de fuite avant son administration. Jeter toute portion inutilisée.

Perfuser la solution diluée à raison de 5 à 10 mg/kg de poids corporel pendant plus de 8 minutes; un rythme plus rapide peut entraîner des nausées et des vomissements. On peut administrer une autre dose 1 ou 2 heures plus tard si l'arythmie persiste.

Administration intramusculaire : Administrer Tosylate de brétylium injection USP **non dilué** à raison de 5 à 10 mg/kg de poids corporel. On peut répéter l'injection 1 ou 2 heures plus tard si l'arythmie persiste. Par la suite, donner la même dose aux 6 ou 8 heures.

On ne doit pas injecter par voie intramusculaire plus de 5 mL de ce produit à un endroit donné. Il faut changer de site d'injection, car l'injection intramusculaire répétée peut entraîner l'atrophie, la nécrose du tissu musculaire, la fibrose, la dégénérescence des vaisseaux sanguins et des modifications de type inflammatoire. Il faut prendre soin de ne pas injecter le médicament directement dans un nerf ou à proximité.

Dose d'entretien

Administrer la solution diluée de Tosylate de brétylium injection USP par perfusion intermittente ou continue. On doit utiliser la solution dans les 24 heures.

Perfusion intermittente : Perfuser la solution diluée à une dose de Tosylate de brétylium injection USP variant de 5 à 10 mg/kg pendant plus de 8 minutes toutes les 6 heures. Un rythme plus rapide peut occasionner des nausées et des vomissements.

Perfusion continue : Perfuser la solution diluée à un débit de 1 à 2 mg par minute de Tosylate de brétylium injection USP.

La posologie de Tosylate de brétylium injection USP doit être réduite et discontinuée à l'intérieur de 3 à 5 jours, le malade étant continuellement sous surveillance électrocardiographique. Au besoin, on substituera au brétylium d'autres antiarythmiques appropriés.

DIRECTIVES POUR DILUTION

Tout en appliquant les techniques aseptiques, diluer le contenu d'une fiole de 10 mL, contenant 500 mg de tosylate de brétylium dans du Dextrose Injectable USP ou du Chlorure de Sodium Injectable USP afin d'obtenir une solution ayant un volume minimal de 50 mL. On doit administrer les solutions diluées dans les 24 heures qui suivent la préparation. Le produit dilué doit être examiné pour la présence de particules, de décoloration, solution trouble ou présence de fuite avant son administration. Jeter toute portion inutilisée.

CONDITIONNEMENT

Chaque mL contient : tosylate de brétylium 50 mg, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

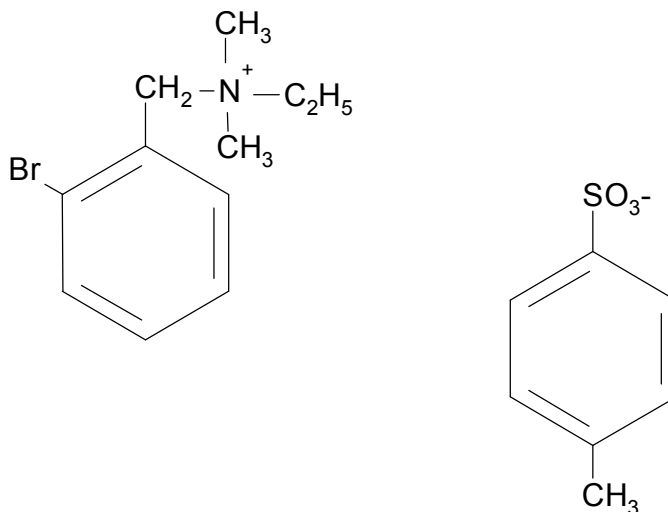
Le Tosylate de brétylium injection USP 50 mg/mL est disponible en fioles ambres pour usage unique de 10 mL, boîtes de 5.

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre :	Tosylate de brétylium
Nom chimique :	(o-Bromobenzyl) éthyle diméthylammonium p-toluène sulfonate
Formule moléculaire :	$C_{18}H_{24}NO_3SBr$
Poids moléculaire :	414,36
Structure chimique :	



Description : Le tosylate de brétylium est une poudre blanche ou ocre, fine, coulant facilement, très déliquescente et n'ayant pratiquement pas d'odeur. Il est très soluble dans l'eau et l'alcool et presque insoluble dans l'éther et l'acétate d'éthyle.

PHARMACOLOGIE

Le brétylium exerce des effets antiarythmiques et antifibrillatoires modérés à puissants sur plusieurs modèles élaborés chez les animaux. Il est très efficace pour élever le seuil de fibrillation ventriculaire provoquée par une stimulation électrique au niveau de l'artère coronaire normale ligaturée du chien, et protège contre la fibrillation induite par hypothermie.

Le brétylium, initialement, possède une activité sympathicomimétique à cause de l'effet de déplacement de la norépinéphrine au niveau des terminaisons nerveuses adrénérgiques. Il inhibe, par la suite, la réponse neuronale adrénérgique en empêchant la libération de norépinéphrine par les fibres nerveuses sympathiques postganglionnaires périphériques. L'organe effecteur peut répondre à l'action des catécholamines non-neurales exogènes ou endogènes. Le brétylium ne bloque pas la libération des catécholamines par la surrénale. L'efficacité résultante du médicament est semblable à celle résultant d'une sympathectomie postganglionnaire. Le brétylium diminue à la fois la réponse stimulante ou inhibitrice provoquée par la stimulation électrique des nerfs sympathiques périphériques.

Le médicament s'accumule lentement dans les ganglions sympathiques et les troncs nerveux postganglionnaires, atteignant des concentrations allant jusqu'à 20 fois celles atteintes dans les ganglions parasympathiques ou dans les troncs nerveux cholinérgiques. Cette accumulation provoque temporairement un blocage des neurones adrénérgiques.

Des doses modérées à fortes de brétylium (3 - 10 mg/kg) ont augmenté, chez le chat et le chien, le rythme cardiaque, la pression sanguine et l'activité de la membrane nictitante; en général, ces effets ont été faibles et de courte durée. Le brétylium possède une faible activité diurétique et inhibitrice des MAO et une action forte d'anesthésie locale sur les terminaisons nerveuses.

Le brétylium a une grande distribution dans l'organisme, démontrant une affinité très grande pour les tissus. Il est éliminé par sécrétion urinaire active et par excrétion biliaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	
		Mâle	Femelle
Souris	IV	13,1	15,1
	IM	66,6	61,0
	IP	49,0	53,9
Rat	IV	17,9	16,7
	IM	166,3	84,2
	IP	152,6	62,2
Lapin	IV	27 - 33,1	
	IM	144 - 173	
Chien	IV	35 - 50	
	IM	> 100	

Toxicité sous-chronique

Des rats à qui on a administré des doses de 0, 2.5, 5 et 10 mg/kg ont démontré de la diarrhée, des tremblements reliés à la dose mais on n'a observé aucune mortalité. On n'a également remarqué aucun changement au niveau de l'hématologie, de la chimie sérique et des analyses urinaires.

Des chiens ayant reçu, durant 28 jours, des doses intraveineuses de 0, 6.25, 12.5 et 25 mg/kg par jour, ont démontré des effets sympathicomimétiques reliés à la dose, de la salivation, de l'érythème, de l'incontinence, de la prostration et de la léthargie. Deux mâles ayant reçu la dose supérieure sont morts. On n'a remarqué aucun changement au niveau de l'hématologie, de la chimie sérique, des analyses urinaires, du poids des organes et de l'histopathologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bacaner MB. Treatment of ventricular fibrillation and other acute arrhythmias with bretylium tosylate. *Am J Cardiol* 1968; 21: 530-43.
2. Bernstein JG, Koch-Weser J. Effectiveness of bretylium tosylate against refractory ventricular arrhythmias. *Circulation* 1972; 55: 1024-34.
3. Castle L. Therapy of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1984; 54: 26A-33A.
4. Cohen HC, Gozo EG, Langendorf R, et al. Response of resistant ventricular tachycardia to bretylium: relation to site of ectopic focus and location of myocardial disease. *Circulation* 1973; 47: 331-40.
5. Dhurandhar RW, Teasdale SJ, Mahon WA. Bretylium tosylate in the management of refractory ventricular fibrillation. *C.M.A.J* 1971; 105: 161-5.
6. Duff HJ, Roden DM, Yacobi A, et al. Bretylium: relations between plasma concentrations and pharmacologic actions in high-frequency ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1985; 55: 395-401.
7. Garrett ER, Green JR, Bialer M. Bretylium pharmacokinetics and bioavailabilities in man with various doses and modes of administration. *Biopharm Drug Dispos* 1982; 3: 129-64.
8. Holder DA, Sniderman AD, Fraser G, Fallen EL. Experience with bretylium tosylate by a hospital cardiac arrest team. *Circulation* 1977; 55: 541-4.
9. Josselson J, Narang PK, Adir J, et al. Bretylium kinetics in renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 144-50.
10. Kamath BL, Gibson TP, Look ZM, et al. Pharmacokinetics of bretylium in dogs and the effect of hemoperfusion on elimination. *J Pharm Sci* 1982; 71: 1294-6.
11. Kamath BL, Stampfli HF, Lai C-M, Yacobi A. Pharmacokinetics of [¹⁴C] bretylium tosylate in rats. *J Pharma Sci* 1981; 70: 667-9.
12. Romhilt DW, Bloomfield SS, Lipicky RJ, et al. Evaluation of bretylium tosylate for the treatment of premature ventricular contractions. *Circulation* 1972; 45: 800-7.
13. Sanna G, Arcidiacono R. Chemical ventricular defibrillation of the human heart with bretylium tosylate. *Am J Cardiol* 1973; 32: 982-7.
14. Bretylium Tosylate Injection. Medical Officer's Review of NDA 17-954. F.O.I. Services, 1978.

15. Bretylium Tosylate Injection. Pharmacologist's Review of NDA 17-954. F.O.I. Services, 1977.