

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**PrAPO-SOTALOL****Comprimés de sotalol BP****Sous forme de chlorhydrate de sotalol****80 mg et 160 mg****ANTIARYTHMIQUE****APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston (Ontario)
M9L 1T9****DATE DE RÉVISION :
22 juillet 2022***N° de contrôle de soumission : 265824*

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-SOTALOL

Comprimés de sotalol BP

80 mg et à 160 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de sotalol possède des propriétés antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ou bêtabloquantes (classe II de Vaughan Williams) et antiarythmiques qui augmentent la durée du potentiel d'action cardiaque (classe III de Vaughan Williams). Le chlorhydrate de sotalol est un mélange racémique de d-sotalol et de l-sotalol. Les deux isomères ont des effets antiarythmiques de classe III semblables, tandis que les l-isomères sont responsables de presque toute l'activité bêtabloquante. L'APO-SOTALOL est non-cardiosélectif et n'est associé à aucune activité agoniste partielle et à aucun effet de stabilisation de la membrane. Tandis qu'un bêtablocage significatif peut survenir avec des doses orales de seulement 25 mg, les effets de classe III sont observés avec des doses quotidiennes de 160 mg et plus. L'activité antiarythmique du sotalol semble être principalement attribuable aux propriétés de classe III du médicament d'après les modèles animaux.

Sur le plan pharmacologique, en plus de ses propriétés antiarythmiques, le chlorhydrate de sotalol possède aussi des propriétés antihypertensives et antiangineuses.

Électrophysiologie

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

Chez l'humain, les effets électrophysiologiques de classe II (bêtabloquants) du sotalol se manifestent par un prolongement du cycle sinusal, une conduction inférieure du nœud AV et une augmentation de sa réfractarité. Chez l'humain, les effets électrophysiologiques de classe III incluent la prolongation des potentiels d'action monophasique auriculaire et ventriculaire et la prolongation efficace de la période réfractaire du muscle auriculaire, du muscle ventriculaire et des voies accessoires auriculo-ventriculaires (lorsqu'elles sont présentes) 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 à 100 ms en QT et de 10 à 40 ms en QT_c, attribuables à la dose. Aucune altération significative n'a été observée dans les intervalles QRS.

Dans une petite étude (n = 25) menée auprès 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, sans répartition aléatoire, recevant principalement de l'amidarone.

Une étude clinique avec répartition aléatoire (*Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring* [ESVEM]) visait à établir une comparaison entre le traitement antiarythmique par suppression de la stimulation électrique programmée et la sélection avec moniteur Holter (dans chaque cas, suivie d'une épreuve d'effort sur tapis roulant), chez des patients ayant des antécédents de TV/FV soutenue qui pouvaient aussi être provoqués par stimulation électrique programmée : l'efficacité immédiate et à long terme du chlorhydrate de sotalol a été comparée avec celle de six autres médicaments (procaïnamide, quinidine, mexilétine, propafénone, imipramine et pirménol). Dans son ensemble, la réponse limitée au premier médicament assigné aléatoirement était de 39 % pour le sotalol et de 30 % pour les autres médicaments regroupés. Le taux de réponse immédiate au premier médicament assigné aléatoirement selon la suppression de l'induction par stimulation électrique programmée était de 36 % avec le chlorhydrate de sotalol par rapport à une moyenne de 13 % avec 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 deux séquences consécutives, et suppression à au moins 70 % des ESV), le taux de réponse au chlorhydrate de sotalol était de 41 % par rapport à 45 % avec tous les autres médicaments confondus. Parmi les répondants soumis à un traitement à long terme, ponctuellement identifié comme efficace (par stimulation électrique programmée ou par Holter), par rapport à l'ensemble des autres médicaments, le chlorhydrate de sotalol affichait le taux de mortalité le plus bas après deux ans de traitement (13 % par rapport à 22 %), le taux de récurrence le plus bas après deux ans de traitement (30 % par rapport à 60 %) et le taux d'abandon le plus bas (38 % par rapport à environ 75 à 80 %). Les posologies de chlorhydrate de sotalol le plus fréquemment utilisées au cours de cet essai étaient comprises entre 320 et 480 mg/jour (66 % des patients), mais 16 % des patients en recevaient 240 mg/jour ou moins et 18 % en recevaient 640 mg ou plus.

Cependant, en l'absence d'une comparaison contrôlée entre le chlorhydrate de sotalol et l'absence de traitement pharmacologique (p. ex. patients porteurs d'un défibrillateur implanté), on ne peut déterminer si la réponse au sotalol améliore la survie ou si elle permet d'établir quelle population bénéficie d'un bon pronostic.

Hémodynamique

Lors d'une étude portant sur la fonction hémodynamique systémique mesurée de façon effractive chez 12 patients présentant 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, deux heures après l'administration du médicament. En même temps, la résistance vasculaire systémique et le débit systolique ont augmenté de manière non significative, de 25 % et de 8 %, respectivement. La pression capillaire pulmonaire a augmenté de façon significative, passant de 6,4 mm Hg à 11,8 mm Hg chez les 11 patients ayant terminé l'étude. Un patient a dû abandonner l'étude à cause de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive. La tension artérielle moyenne, la pression artérielle pulmonaire et l'index de travail systolique n'ont pas

changé de façon significative. Les tachycardies provoquées à l'effort et par l'isoprotérénol sont antagonisées par le chlorhydrate de sotalol; la résistance périphérique totale augmente légèrement.

Chez les patients hypertendus, le chlorhydrate de sotalol produit des réductions significatives des tensions artérielles autant systoliques que diastoliques. Bien que le sotalol soit généralement bien toléré sur le plan hémodynamique, on doit faire preuve de prudence chez les patients présentant une compensation cardiaque marginale puisqu'il peut arriver que le rendement du cœur se détériore (voir [MISES EN GARDE : Insuffisance cardiaque congestive](#)).

Pharmacocinétique

Sujets en bonne santé : La biodisponibilité du chlorhydrate de sotalol administré par voie orale est comprise entre 90 et 100 %. À la suite de l'administration par voie 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 à 3 jours. Au-delà de la marge posologique de 160 à 640 mg/jour, les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de sotalol sont proportionnelles à la dose. Sa distribution s'effectue vers un compartiment central (plasma) et un périphérique, sa demi-vie d'élimination étant de 7 à 15 heures.

Le chlorhydrate de sotalol ne se lie pas aux protéines plasmatiques et n'est pas métabolisé. Les énantiomères d et l du sotalol ont une pharmacocinétique quasi identique. L'APO-SOTALOL traverse peu la barrière hémato-encéphalique. Lors d'une étude, les concentrations moyennes du médicament dans le liquide céphalo-rachidien après l'administration d'une dose unique variaient entre 5 % et 28 % des concentrations plasmatiques.

Patients atteints d'insuffisance rénale : Le médicament est principalement excrété sous forme inchangée par les reins. Il faut donc diminuer les doses chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PRÉCAUTIONS](#)).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Puisque le chlorhydrate de sotalol ne subit pas de métabolisme de premier passage, on n'a observé aucune altération dans la clairance du chlorhydrate de sotalol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients âgés : L'âge en soi ne modifie pas la pharmacocinétique du chlorhydrate de sotalol de façon significative, mais une insuffisance rénale chez les patients âgés peut prolonger 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 sotalol a été réduite d'environ 20 % par rapport à l'administration à jeun. Une étude de biodisponibilité à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à dose unique a été menée auprès de 18 hommes volontaires en bonne santé afin de comparer la biodisponibilité d'APO-SOTALOL en comprimés (160 mg) avec celle de Sotacor^{MD} en comprimés (160 mg). Le tableau ci-dessous présente les résultats des études pharmacocinétiques.

comparative pour le chlorhydrate de sotalol en comprimés de 160 mg (Dose : 160 mg) (données d'observation)			
Moyenne géométrique*			
Moyenne arithmétique** (CV %)			
Paramètre	APO-SOTALOL	Sotacor^{MD}	Rapport des moyennes
ASC _T (ng•h/mL)	16 237 16 729 (22)	16 523 16 786 (19)	98,3
ASC (ng•h/mL)	16 703 17 186 (22)	16 989 17 241 (18)	98,3
C _{max} (ng/mL)	1 414 1 459 (24)	1 420 1 450 (21)	99,5
T _{max} (h)	3,0 (0,74)	3,4 (0,61)	
t _{1/2} (h)	10,8 (1,59)	10,7 (1,67)	

* L'ASC_T, l'ASC_I et la C_{max} sont exprimées en moyennes géométriques.
** Le T_{max} et la t_{1/2} sont exprimés en moyennes arithmétiques (É.-T.).

Ces résultats démontrent la bioéquivalence de ces préparations.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Aucun médicament antiarythmique ne s'est avéré réduire l'incidence de mort subite chez les patients présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des antiarythmiques 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. En conséquence, les médecins doivent sérieusement étudier les risques et les bienfaits d'un traitement antiarythmique chez tout patient souffrant d'arythmies ventriculaires.

APO-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) est indiqué pour le traitement des arythmies ventriculaires documentées menaçant le pronostic vital, comme la tachycardie ventriculaire soutenue. APO-SOTALOL peut aussi être utilisé pour le traitement des patients présentant des arythmies ventriculaires symptomatiques avérées quand les symptômes sont suffisamment graves pour exiger un traitement. En raison des effets proarythmiques d'APO-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 présentant une tachycardie ventriculaire soutenue, le traitement par APO-SOTALOL devrait être amorcé en milieu hospitalier. L'hospitalisation peut également s'avérer nécessaire pour d'autres patients, selon leur état cardiaque et leur cardiopathie sous-jacente.

Compte tenu des effets proarythmiques d'APO-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 d'APO-SOTALOL pour traiter des arythmies ventriculaires.

CONTRE-INDICATIONS

APO-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme bronchique, de rhinite allergique, d'une dysfonction grave du nœud sinusal, d'une bradycardie sinusale, d'un bloc AV au deuxième et au troisième degré (sauf en présence d'un stimulateur cardiaque fonctionnel), du syndrome du QT long congénital ou acquis, d'un choc cardiogénique, d'une insuffisance cardiaque congestive grave ou non maîtrisée, d'une hypokaliémie ou d'une anesthésie associée à des agents entraînant une dépression myocardique, et chez ceux ayant des antécédents d'hypersensibilité au APO-SOTALOL.

MISES EN GARDE

Mortalité : Les résultats de l'essai CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) mené auprès de patients ayant subi un infarctus du myocarde et atteints d'arythmies ventriculaires asymptomatiques ont révélé une augmentation significative de la mortalité et du taux d'arrêts cardiaques non mortels chez des patients traités par l'encainide ou la flécaïnide par rapport à un groupe parallèle sous placebo. L'essai CAST s'est poursuivi suivant un protocole révisé comprenant uniquement les groupes sous moricizine et sous placebo. L'essai a été interrompu avant terme 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 antiarythmiques demeure incertaine, mais il serait prudent pour le moment de considérer ces résultats comme pouvant s'appliquer à tout antiarythmique.

Proarythmie : APO-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) peut provoquer de nouvelles arythmies ou aggraver des arythmies existantes. Ces effets proarythmiques peuvent varier d'une augmentation de la fréquence des contractions ventriculaires prématurées jusqu'à la survenue de tachycardies ventriculaires plus graves, de fibrillation ventriculaire ou de torsades de pointes. Il est donc essentiel que chaque patient auquel on a administré APO-SOTALOL subisse une évaluation clinique et électrocardiographique avant et pendant le traitement, afin de déterminer si la réponse à APO-SOTALOL justifie la poursuite du traitement. Le chlorhydrate de sotalol, comme certains antiarythmiques, a été associé à une forme précise d'arythmie appelée torsades de pointes, définie comme une tachycardie ventriculaire polymorphe avec prolongation de l'intervalle QT et des complexes QRS d'amplitude variable, 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 ms) avant d'amorcer le traitement, ou qui affichaient un QT de > 500 ms pendant le traitement, 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 un nouveau cas d'une aggravation d'arythmie ou d'un manque d'efficacité du médicament. De ce fait, l'incidence des effets liés au médicament ne peut être déterminée avec précision, et les fréquences fournies ci-dessous doivent être considérées comme des approximations. Notons que les arythmies d'origine médicamenteuse peuvent dans bien des cas ne pas être détectées jusqu'à longtemps après l'instauration du traitement si la surveillance n'est pas assez fréquente. En raison du risque d'effets proarythmiques, APO-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 l'APO-SOTALOL, 4,3 % des 3 257 patients ont présenté une nouvelle arythmie ventriculaire ou l'aggravation d'une arythmie existante. Parmi ces 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 ont été jugés attribuables au médicament; de tels cas, quoique difficiles à évaluer, peuvent avoir été associés à des effets proarythmiques. Chez les patients ayant 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 ayant d'autres arythmies ventriculaires et supraventriculaires moins graves, l'incidence des torsades de pointes était de 1 % et de 1,4 %, respectivement.

Comme le montre le tableau ci-dessous, les arythmies en torsades de pointes et les prolongations 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 chez les patients présentant une FV/TV soutenue		
Dose quotidienne (mg)	Incidence des torsades de pointes	QT _c moyen* (ms)
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 observée en cours de traitement.

En plus de la dose et de la présence d'une TV soutenue, d'autres facteurs de risque de torsades de pointes étaient le sexe (l'incidence était plus élevée chez les femmes), la prolongation excessive de l'intervalle QT_c (voir le tableau ci-dessous) 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 les plus à risque (7 %) de proarythmies graves. Parmi les patients présentant des torsades de pointes, environ deux tiers sont spontanément revenus à leur fréquence initiale. Les autres ont été convertis électriquement (cardioversion électrique ou entraînement électrosystolique rapide) ou traités par d'autres médicaments (voir [SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE](#)). Il est impossible de déterminer si certains cas de mort subite étaient des torsades de pointes, mais dans certains cas, la mort subite était précédée d'un épisode confirmé de torsades de pointes. Bien que le traitement par l'APO-SOTALOL ait été interrompu chez la majorité des patients aux prises avec des torsades de pointes, 17 % l'ont poursuivi à raison d'une dose plus faible. Néanmoins, le sotalol doit être administré avec extrême précaution si le QT_c est supérieur à 500 ms en cours de traitement, et on doit sérieusement envisager de réduire la dose ou d'interrompre le traitement lorsque le QT_c dépasse 550 ms. Compte tenu des nombreux facteurs de risque associés aux torsades de pointes, on doit toutefois faire preuve de prudence, quel que soit l'intervalle QT_c. Le tableau ci-dessous présente le lien entre l'incidence des torsades de pointes et l'intervalle QT_c en cours de traitement et la variation de l'intervalle QT_c par rapport aux valeurs initiales. Notons toutefois que, dans plusieurs cas, le QT_c le plus élevé en cours de traitement est celui obtenu au moment de la survenue des 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 (ms)	Incidence des torsades de pointes	Variation de l'intervalle QT _c par rapport aux valeurs initiales (ms)	Incidence des torsades de pointes
< 500	1,3 % (1 787)	< 65	1,6 % (1 516)
500-525	3,4 % (236)	65-80	3,2 % (158)
525-550	5,6 % (125)	80-100	4,1 % (146)
> 550	10,8 % (157)	100-130	5,2 % (115)
		> 130	7,1 % (99)

() Nombre de patients évalués.

Les événements proarythmiques peuvent survenir chaque fois que la dose est augmentée, et non uniquement en début de traitement. Les événements proarythmiques surviennent généralement dans les sept jours suivant le début du traitement ou lorsque la dose est augmentée; 75 % des cas de proarythmies graves (torsades de pointes et aggravation de la TV) sont survenus dans les sept jours suivant l'instauration du traitement par l'APO-SOTALOL, tandis que 60 % de tels événements sont survenus dans les trois jours suivant l'instauration du traitement ou un changement posologique. Instaurer le traitement à raison de 80 mg 2 f.p.j. avec augmentation graduelle de la dose et évaluations adéquates de l'efficacité (p. ex. stimulation électrique programmée ou Holter) et de l'innocuité (p. ex. intervalle QT, fréquence cardiaque et électrolytes) avant l'augmentation de la dose, devrait réduire le risque de proarythmie. Éviter une accumulation excessive de sotalol, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, par une réduction appropriée de la dose devrait également réduire le risque de proarythmie (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Perturbation de l'équilibre électrolytique : APO-SOTALOL ne doit pas être administré aux patients atteints d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie avant la correction de ce déséquilibre, car ce dernier peut accentuer la prolongation QT et augmenter le potentiel de 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 électrolytique et acido-basique 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 appuie la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive; or, les bêtabloquants peuvent être dangereux, car ils risquent de réduire davantage la contractilité myocardique et de précipiter une insuffisance plus grave. De plus, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive courent un risque plus élevé de torsades de pointes (voir [MISES EN GARDE, Proarythmie](#)).

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive contrôlée, APO-SOTALOL doit être administré avec prudence. L'action inotrope positive de la digitale peut diminuer si les

deux médicaments sont administrés en concomitance. Autant la digitale que l'APO-SOTALOL ralentissent la conduction AV. Si l'insuffisance cardiaque continue malgré une digitalisation adéquate, APO-SOTALOL doit être interrompu.

Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant une certaine période peut, dans certains cas, entraîner une insuffisance cardiaque. Au premier signe d'insuffisance cardiaque imminente, il faut instaurer un traitement approprié et envisager l'abandon du traitement par APO-SOTALOL.

Lors d'essais cliniques, une insuffisance cardiaque congestive nouvelle ou aggravée est survenue chez 3,3 % (n = 3 257) des patients et a entraîné l'abandon du traitement chez environ 1 % des patients sous APO-SOTALOL. L'incidence était plus élevée chez les patients présentant une tachycardie/fibrillation ventriculaire soutenue (4,6 %, n = 1 363) ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (7,3 %, n = 696). Selon l'analyse des tables de survie, l'incidence de l'apparition ou de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive à un an était de 3 % chez les patients sans antécédents et de 10 % chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive. La classification NYHA était également étroitement associée à l'incidence d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque chez des patients traités par l'APO-SOTALOL (1,8 % chez 1 395 cas de classe I; 4,9 % chez 1 254 cas de classe II et 6,1 % chez 278 cas de classe III ou IV).

Troubles de la conduction : La prolongation excessive de l'intervalle QT (> 550 ms) favorise les arythmies graves et doit être évitée (voir [Proarythmie](#)). La bradycardie sinusale (fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm) est survenue chez 13 % des patients recevant du chlorhydrate sotalol dans les essais cliniques et a mené à l'abandon du traitement 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 au 2^e ou au 3^e degré est d'environ 1 %.

Infarctus du myocarde récent : On doit faire preuve de prudence lorsque APO-SOTALOL est administré aux patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde. L'expérience sur l'utilisation du chlorhydrate de sotalol au stade initial du rétablissement après un infarctus du myocarde est limitée et n'est pas rassurante, du moins lorsque la dose initiale est élevée. Durant les deux premières semaines suivant un infarctus aigu du myocarde, on doit faire preuve de beaucoup de prudence. La dose doit être ajustée 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 ayant subi un infarctus et ne souffrant pas nécessairement d'arythmies ventriculaires, on a administré une dose non ajustée de 320 mg de chlorhydrate de sotalol une fois par jour. Les résultats n'ont pas laissé entrevoir d'effets indésirables sur la survie, mais ont fait état d'une mortalité excessive (3 % chez les patients traités par le chlorhydrate de sotalol par rapport à 2 % chez les patients sous 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 très à risque après un infarctus (n = 17 répartis aléatoirement pour recevoir le sotalol), on a compté quatre décès et trois événements indésirables hémodynamiques/électriques dans les deux semaines qui ont suivi l'instauration du traitement par le chlorhydrate de sotalol.

Arrêt abrupt du traitement : On doit mettre les patients en garde contre l'interruption abrupte ou l'abandon abrupt du traitement par APO-SOTALOL. Une hypersensibilité aux catécholamines a été observée chez les patients ayant cessé un traitement bêtabloquant. On a signalé quelques cas d'exacerbation grave d'angine de poitrine, d'arythmies ventriculaires graves et, dans certains cas, un infarctus du myocarde à la suite de l'interruption abrupte d'un traitement 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 à long terme d'APO-SOTALOL, surtout chez des patients souffrant de cardiopathie ischémique, de surveiller étroitement le patient et d'interrompre APO-SOTALOL en réduisant graduellement la dose ou en envisageant d'utiliser temporairement un autre bêtabloquant, le cas échéant. Si possible, la posologie doit être graduellement réduite sur une période d'une à deux semaines, et le patient doit être maintenu sous étroite surveillance. La même fréquence d'administration doit être maintenue. Si l'angine s'aggrave de façon marquée ou si une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, un traitement approprié doit être instauré sans tarder. Puisque la coronaropathie est fréquente et pourrait ne pas être détectée chez les patients recevant APO-SOTALOL, l'interruption abrupte du traitement chez les patients souffrant d'arythmies pourrait rendre détectable une insuffisance coronarienne latente.

Anaphylaxie : Lorsqu'ils prennent des bêtabloquants, les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques à une variété d'allergènes peuvent présenter une réaction plus grave en cas de contacts répétés, 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 grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes liés aux variations liquidiennes. L'épinéphrine doit être administrée avec prudence, car ses effets peuvent différer de ses effets habituels obtenus pendant 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 alpha-adrénergique excessive avec hypertension consécutive, bradycardie réflexe et bloc cardiaque, et potentialisation possible du bronchospasme.

Les solutions de rechange aux fortes doses d'épinéphrine comprennent un traitement de soutien vigoureux (p. ex. l'administration de liquides) et l'utilisation de bêta-agonistes tels que le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour renverser le bronchospasme, ainsi que de la norépinéphrine par voie parentérale pour renverser l'hypotension.

Bronchospasme non allergique (p. ex. bronchite chronique et emphysème) : **En général, les patients souffrant de maladies bronchospastiques ne doivent pas recevoir de bêtabloquants.** Si on doit administrer APO-SOTALOL, il serait prudent d'utiliser la plus faible dose efficace pour que l'inhibition de la bronchodilatation produite par la stimulation par catécholamines endogènes ou exogènes des récepteurs bêta-2 puisse être réduite au minimum.

Maladie du sinus : APO-SOTALOL doit absolument être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints d'une maladie du sinus associée à 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 une xérophtalmie ont été signalées avec les bêtabloquants, y compris le chlorhydrate de sotalol. Un syndrome grave (le syndrome oculomucocutané), dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, des otites et des sérosites sclérosantes, s'est produit pendant un traitement prolongé par un bêtabloquant (le practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le chlorhydrate de sotalol. Les médecins doivent cependant être avisés de la possibilité de telles réactions et abandonner le traitement dans une telle éventualité.

Thyrotoxicose : Chez les patients atteints de thyrotoxicose, APO-SOTALOL pourrait masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie ou ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. Les patients chez qui on soupçonne une thyrotoxicose doivent être soigneusement pris en charge afin d'éviter l'arrêt abrupt d'APO-SOTALOL, qui risque d'exacerber les symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale : Il convient de surveiller la fonction rénale à des intervalles appropriés. On doit faire preuve de prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale puisque APO-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) est principalement éliminé par les reins, par filtration glomérulaire et, dans une moindre mesure, par sécrétion tubulaire. Il y a un rapport direct entre la fonction rénale, mesurée par la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine, et le taux d'élimination du sotalol. En cas d'insuffisance rénale, les directives posologiques sont décrites à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Diabète : APO-SOTALOL doit être administré avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'hypoglycémie spontanée ou aux patients diabétiques (surtout si le diabète est instable) recevant de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les bêtabloquants pourraient masquer les signes et symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie aiguë, p. ex. la tachycardie.

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

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

Dans le cas d'une intervention chirurgicale urgente, puisque l'APO-SOTALOL est un antagoniste compétitif des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être inversés, au besoin, par l'administration de doses suffisantes de ce genre d'agonistes, comme l'isoprotérénol ou la noradrénaline.

Grossesse : Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes. Il a été démontré que le chlorhydrate de sotalol traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le liquide amniotique. On a signalé un poids à la naissance sous la normale avec le chlorhydrate de sotalol. Par

conséquent, on ne doit pas administrer APO-SOTALOL aux femmes enceintes à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

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

Emploi chez les enfants : L'innocuité et l'efficacité d'APO-SOTALOL n'ont pas été établies en pédiatrie.

Interactions médicamenteuses

Antiarythmiques : Les antiarythmiques 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 APO-SOTALOL parce qu'ils peuvent prolonger la réfractarité (voir [MISES EN GARDE](#)). L'expérience sur l'utilisation concomitante des antiarythmiques de classe Ib ou Ic est très limitée. Des effets additifs de classe II pourraient également être anticipés si un autre bêtabloquant est administré avec APO-SOTALOL.

Médicaments qui prolongent l'intervalle QT : On doit également faire preuve d'extrême prudence si on administre APO-SOTALOL avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT comme les antiarythmiques de classe I et III, les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, la terfénadine, 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 proarythmiques étaient plus fréquents chez les patients traités par le chlorhydrate de sotalol en association avec la digoxine. On ne peut déterminer si cette différence est due à une interaction ou simplement à l'insuffisance cardiaque congestive, un facteur de risque connu de proarythmie chez les patients recevant de la digoxine.

Antagonistes du calcium : On doit administrer APO-SOTALOL avec prudence en association avec les antagonistes du calcium à cause du risque 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 APO-SOTALOL, ainsi que par un médicament qui diminue la quantité de catécholamines, doivent donc être suivis de près afin de 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 doit être ajustée en conséquence (voir [PRÉCAUTIONS](#)).

Diabète).

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

Stimulants des récepteurs bêta-2 : Les bêta-agonistes comme le salbutamol, la terbutaline et l'isoprénaline pourraient nécessiter une augmentation de la dose s'ils sont administrés en association avec APO-SOTALOL.

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours des essais précédant la commercialisation, 3 186 patients souffrant d'arythmies cardiaques (dont 1 363 cas de tachycardie ventriculaire soutenue) ont reçu du chlorhydrate de sotalol par voie orale; parmi eux, 2 451 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 atteinte de TV/FV. En tout, l'abandon en raison d'effets secondaires inacceptables s'est avéré nécessaire chez 17 % de tous les patients des essais cliniques et chez 13 % des patients traités pendant au moins deux semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'abandon du traitement par le chlorhydrate de sotalol étaient les suivants : fatigue 4 %, bradycardie (< 50 bpm) 3 %, dyspnée 3 %, proarythmie 3 %, asthénie 2 %, et étourdissements 2 %.

Pendant le traitement par l'APO-SOTALOL, on a parfois signalé l'élévation du taux sérique d'enzymes hépatiques, mais aucune relation de cause à effet n'a encore été établie.

Lors d'une étude sur la tolérance aux premières doses, on a rapporté un cas de neuropathie périphérique; celle-ci s'est résorbée lorsque le traitement par l'APO-SOTALOL a été interrompu et a réapparu quand le patient a repris le médicament. Des taux accrus de glycémie et des besoins plus importants en insuline peuvent se manifester chez les diabétiques.

Le tableau suivant présente les effets indésirables les plus fréquents (incidence de 2 % ou plus) en fonction de la posologie, indépendamment du lien avec le traitement et du pourcentage de patients ayant abandonné le traitement en raison de l'effet, comme ils ont été recueillis lors des essais cliniques menés auprès de 1 292 patients présentant une TV/FV soutenue.

Incidence (%) des événements indésirables et abandons du traitement							
Appareil ou système	Dose quotidienne						Abandons du Tx (% de patients) (n = 1 292)
	160 mg (n = 832)	240 mg (n = 263)	320 mg (n = 835)	480 mg (n = 459)	640 mg (n = 324)	Toute dose ¹ (n = 1 292)	
ORGANISME ENTIER							
Infection	1	2	2	2	3	4	< 1
Fièvre	1	2	3	2	2	4	< 1

Incidence (%) des événements indésirables et abandons du traitement							
Appareil ou système	Dose quotidienne						Abandons du Tx (% de patients) (n = 1 292)
	160 mg (n = 832)	240 mg (n = 263)	320 mg (n = 835)	480 mg (n = 459)	640 mg (n = 324)	Toute dose* (n = 1 292)	
Douleur localisée	1	1	2	2	2	3	< 1
APPAREIL CARDIOVASCULAIRE							
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
Proarythmie	< 1	< 1	2	4	5	5	3
Syncope	1	1	3	2	5	5	1
Insuffisance cardiaque	2	3	2	2	2	5	1
Présyncope	1	2	2	4	3	4	< 1
Trouble vasculaire périphérique	1	2	1	1	2	3	< 1
Trouble cardiovasculaire	1	< 1	2	2	2	3	< 1
Vasodilatation	1	< 1	1	2	1	3	< 1
Décharge d'un défibrillateur implantable	< 1	2	2	2	2	3	< 1
Hypertension	< 1	1	1	1	2	2	< 1
SYSTÈME NERVEUX							
Fatigue	5	8	12	12	13	20	2
Étourdissements	7	6	11	11	14	20	1
Asthénie	4	5	7	8	10	13	1
Sensation ébrieuse	4	3	6	6	9	12	1
Céphalée	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
Altération de l'état de conscience	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
APPAREIL DIGESTIF							
Nausées/vomissements	5	4	4	6	6	10	1
Diarrhée	2	3	3	3	5	7	< 1
Dyspepsie	2	3	3	3	3	6	< 1

Incidence (%) des événements indésirables et abandons du traitement							
Appareil ou système	Dose quotidienne						Abandons du Tx (% de patients) (n = 1 292)
	160 mg (n = 832)	240 mg (n = 263)	320 mg (n = 835)	480 mg (n = 459)	640 mg (n = 324)	Toute dose* (n = 1 292)	
Douleurs abdominales	< 1	< 1	2	2	2	3	< 1
Trouble du côlon	2	1	1	< 1	2	3	< 1
Flatulences	1	< 1	1	1	2	2	< 1
APPAREIL RESPIRATOIRE							
Trouble pulmonaire	3	3	5	3	4	8	< 1
Trouble des voies respiratoires supérieures	1	1	3	4	3	5	< 1
Asthme	1	< 1	1	1	1	2	< 1
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE							
Trouble génito-urinaire	1	0	1	1	2	3	< 1
Dysfonction sexuelle	< 1	1	1	1	3	2	< 1
SYSTÈME MÉTABOLIQUE							
Anomalies des constantes biologiques	1	2	3	2	1	4	< 1
Variation du poids	1	1	1	< 1	2	2	< 1
APPAREIL LOCOMOTEUR							
Douleur aux membres	2	2	4	5	3	7	< 1
Dorsalgie	1	< 1	2	2	2	3	< 1
PEAU ET ANNEXES							
Éruption cutanée	2	3	2	3	4	5	< 1
HÉMATOLOGIE							
Saignement	1	< 1	1	< 1	2	2	< 1
ORGANES DES SENS							
Troubles oculaires	1	1	2	4	5	5	< 1

* Les patients étant comptés au fur et à mesure que les diverses doses sont analysées, la colonne « Toute dose » ne peut être déterminée par l'addition des doses des autres colonnes.

Effets indésirables possibles

La pharmacovigilance du chlorhydrate de sotalol a révélé un profil d'effets indésirables semblable à celui susmentionné qui provient d'essais cliniques. Les rapports volontaires obtenus depuis le lancement du médicament incluent de rares cas (moins d'un cas sur 10 000 patients) de : labilité émotionnelle, légère obnubilation de la conscience, incoordination, vertiges, paralysie, thrombocytopenie, éosinophilie, leucopénie, réaction photosensible, fièvre, œdème pulmonaire, hyperlipidémie, myalgie, prurit, alopecie réversible.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec d'autres inhibiteurs bêta-adrénergiques.

Système nerveux central : dépression mentale réversible évoluant vers une catatonie; et syndrome réversible aigu caractérisé par une désorientation dans le temps et l'espace, une perte de mémoire à court terme et un rendement inférieur à l'examen neuro-psychométrique.

Allergies : fièvre avec malaise général et mal de gorge, laryngospasmes; détresse respiratoire.

Effets hématologiques : agranulocytose; purpura thrombocytopénique ou non thrombocytopénique.

Appareil gastro-intestinal : thrombose artérielle mésentérique; colite ischémique. Autres effets : maladie de La Peyronie, phénomène de Raynaud.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage au chlorhydrate de sotalol, qu'il soit intentionnel ou accidentel, a rarement été mortel. 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 à 16 grammes) au 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 un surdosage survient, le traitement par le chlorhydrate de sotalol doit être interrompu.

Une surveillance étroite de l'électrocardiogramme des patients chez qui on soupçonne une intoxication est essentielle. Compte tenu de l'absence de liaison aux protéines, l'hémodialyse est utile pour réduire les concentrations plasmatiques d'APO-SOTALOL. Les patients doivent être sous étroite surveillance jusqu'à ce que les intervalles QTc se normalisent. Toutes les mesures qui s'imposent doivent être prises pour corriger sans tarder tout déséquilibre métabolique ou électrolytique qui pourrait contribuer à l'apparition d'arythmies ventriculaires (voir [MISES EN GARDE](#)).

On suggère les mesures thérapeutiques suivantes, au besoin :

- 1) Bradycardie : atropine, un autre anticholinergique, un bêtabloquant ou une 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 de 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 le chlorhydrate de sotalol est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et, par conséquent, on peut s'attendre à ce que de fortes doses d'isoprotérénol inhibent plusieurs effets d'une dose excessive d'APO-SOTALOL. Il ne faut

cependant pas négliger les complications dues à un excès d'isoprotérénol.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

S'il est utilisé pour le traitement d'arythmies ventriculaires avérées menaçant le pronostic vital, APO-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) doit être instauré, et sa dose ajustée, dans un cadre hospitalier doté des aménagements nécessaires pour la surveillance et l'évaluation de la fréquence cardiaque (voir [INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE](#)). APO-SOTALOL doit être administré uniquement après une évaluation clinique appropriée. La posologie d'APO-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 proarythmiques peuvent se manifester à chaque augmentation de la dose et non uniquement pendant l'instauration du traitement.

La posologie d'APO-SOTALOL doit être ajustée graduellement, à un intervalle de deux à trois jours entre chaque augmentation de la dose, afin d'atteindre les concentrations de l'état d'équilibre et permettre une maîtrise des intervalles QT. L'évaluation des ajustements posologiques évitera de recourir à des doses plus élevées que nécessaire pour maîtriser une arythmie. La posologie initiale recommandée est de 80 mg deux fois par jour. Au besoin, cette dose peut être augmentée à 240 ou 320 mg/jour après une évaluation appropriée. 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. Il se peut que certains patients aux prises avec des arythmies réfractaires menaçant le pronostic vital doivent recevoir des doses pouvant atteindre 480 à 640 mg/jour; cependant, ces doses ne doivent être prescrites que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques accrus d'événements indésirables, en particulier, les proarythmies. En raison de la longue demi-vie d'élimination du chlorhydrate de sotalol, une fréquence posologique à plus de deux prises quotidiennes est généralement inutile.

Les patients victimes d'une bradycardie ou d'une hypotension lors de l'administration initiale de APO-SOTALOL devraient interrompre le traitement; le traitement par APO-SOTALOL pourra être repris à raison d'une dose moins élevée. Une réduction posologique peut également être à conseiller pour atténuer 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 : L'Apo-Sotalol étant principalement excrété dans l'urine, et sa demi-vie d'élimination étant plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale, un intervalle posologique plus long est nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre. L'intervalle posologique d'APO-SOTALOL doit être modifié lorsque la clairance de la créatinine est < 60 mL/min, comme le montre le tableau suivant :

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

Clairance de la créatinine (mL/min)	Intervalle posologique (heures)
	individualisée.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la posologie ne doit être augmentée que lorsqu'au moins cinq ou six doses ont été administrées à des intervalles appropriés.

Remplacement ou substitution d'APO-SOTALOL : En suivant un raisonnement théorique plutôt qu'en s'appuyant sur des données expérimentales, il convient de suivre la recommandation suivante : lorsqu'un patient passe d'un antiarythmique à APO-SOTALOL ou d'APO-SOTALOL à un autre antiarythmique, il doit s'écouler au moins trois à quatre demi-vies de l'ancien médicament avant de commencer à prendre le nouveau médicament à raison de sa posologie habituelle. Lorsque l'arrêt d'un antiarythmique risque d'occasionner des arythmies menaçant le pronostic vital, le médecin doit envisager d'hospitaliser le patient.

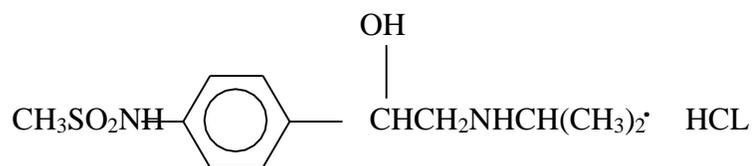
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de sotalol

Nom chimique : 1) Monochlorhydrate de méthanesulfonamide, *N*-[4-[1-hydroxy-2-[(1-méthyléthyl)-amino-éthyl]phényl]
2) Monochlorhydrate de 4'-[1-hydroxy-2-(isopropyl-amino)éthyl]-méthane-sulfanilide

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$

Masse moléculaire : 308,82

Description : Le chlorhydrate de sotalol est une poudre cristalline blanche à crème claire, inodore, dont le point de fusion est compris entre 212 et 214 °C. Il est très soluble dans l'eau et le méthanol, et peu soluble dans le chloroforme.

Composition

Les ingrédients non médicinaux contenus dans APO-SOTALOL sont : silice colloïdale, dextrates, indigotine (bleu n° 2), stéarate de magnésium et méthylcellulose.

Recommandations sur la stabilité et l'entreposage

Conserver à une température ambiante (comprise entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Chaque comprimé bleu, en forme de capsule, biconvexe, portant l'inscription « 80 » d'un côté et rainuré de l'autre, contient 80 mg de chlorhydrate de sotalol. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

Chaque comprimé bleu, en forme de capsule, biconvexe, portant l'inscription « 160 » d'un côté et rainuré de l'autre, contient 160 mg de chlorhydrate de sotalol. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 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 d'un utérus de rat diœstrus, le tonus intrinsèque et les spasmes provoqués par l'histamine chez le cobaye.

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

Le chlorhydrate de sotalol a complètement bloqué les changements de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque, du travail du ventricule gauche et de la résistance périphérique totale induite par l'isoprotérénol, et a diminué la respiration, la tension artérielle et la fréquence cardiaque de manière semblable au propranolol.

Chez les chiens ayant subi une ligature de l'artère coronaire, le chlorhydrate de sotalol a réduit le taux de mortalité (ce qu'on croyait être attribuable au blocage bêta), il a neutralisé les arythmies induites par l'actinine, la ligature de l'artère coronaire, les hydrocarbures et l'épinéphrine, il a neutralisé le flutter auriculaire et a normalisé le rythme sinusal.

Aucune modification n'a été observée sur l'ECG sauf pour ce qui est d'une prolongation mineure de l'intervalle PR. Le chlorhydrate de sotalol inhibe la tachycardie induite par l'isoprotérénol et la tachycardie liée à l'effort. 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 débit systolique est demeuré 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 du tapis roulant, ont connu une augmentation du temps d'effort de 80 à 165 secondes après l'administration intraveineuse de 0,5 mg/kg de chlorhydrate de sotalol.

À des concentrations allant de 0,1 à 6,4 %, le chlorhydrate de sotalol n'a eu aucun effet anesthésique local sur l'œil de lapin ou la peau de cobaye. L'injection intraveineuse de chlorhydrate de sotalol à des chiens anesthésiés a causé une réduction du débit sanguin pulmonaire, une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et de l'interférence pendant l'augmentation du débit pulmonaire en réponse à l'isoprotérénol, une anoxie et une 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 du volume expiratoire maximal. APO-SOTALOL ne modifie pas la pression intraoculaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	N ^{bre} d'animaux	Voie d'administration	DL50 (mg/kg)	N ^{bre} de décès
Souris	M	50	Orale	2 600	15
	M	130	i.p.	670	36
	M	40	i.v.	645 174	19
Rats	M	90	Orale	3 450	13
	M	30	i.p.	680	-
Lapins	M et F	12	Orale	1 000	6
	M et F	12	i.v.	78	3
Chiens	M et F	6	Orale	50*	-
	M et F	18	i.p.	330	4
	M et F	24	i.v.	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 les suivants : ataxie, respiration difficile, perte du réflexe de redressement, dépression, hypoactivité, mouvements respiratoires déclenchés par l'asphyxie et convulsions.

Les signes suivants ont également été signalés chez certaines espèces : ptose, profondeur respiratoire accrue, dorsiflexion de la queue, tremblements de la tête et du corps, vomissements, bradycardie, cyanose, membrane nictitante relâchée, larmolement modéré, selles aqueuses, faibles battements cardiaques, salivation excessive, tremblements manifestes et horripilation.

Toxicité chronique

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Schéma posologique	Durée de l'étude	Signes de toxicité
Souris	F	Orale	500 mg/kg/jour	6 mois	Aucun
Rats	M et F	Orale	0, 50, 250, 1 250 mg/kg/jour	1 an	Ataxie, dépression, légère réduction du rendement alimentaire et de la croissance, augmentation du poids de la rate
Rats	M et F	Orale	0, 75, 275, 975 ou 1 000 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 et 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, 8, 10 et 12 de la gestation à des souris gravides, et de 100 mg/kg au jour 6 à 16 à des lapines gravides n'a 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 entre l'état de nouveau-né et celui de souriceau nouvellement sevré, et la survie postnatale.

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

L'administration orale de 1 000 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 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 de tératogénèse.

L'administration continue de chlorhydrate de sotalol à des rates gravides (20, 140 ou 1 000 mg/kg) et à des lapines gravides (100, 150 ou 225 mg/kg) pendant la période critique de l'organogénèse spécifique de chacune des espèces étudiées n'a eu aucun effet tératogène ou embryotoxique sur les progénitures. Chez les rats, 1 000 mg/kg/jour de chlorhydrate de sotalol ont augmenté le nombre de résorptions précoces, tandis qu'à 14 fois la dose maximale, aucune augmentation des résorptions précoces n'a été notée.

Études sur la carcinogénèse

Lors de deux études différentes, l'administration de chlorhydrate de sotalol par voie orale à raison de 0, 100, 300 ou 600 mg/kg/jour, à des souris, pendant 18 mois, n'a pas révélé de différences statistiques pour ce qui était du nombre total de tumeurs ou de tumeurs précises comparativement 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 révélé de différences statistiques pour ce qui était de l'incidence des néoplasmes, comparativement aux groupes témoins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Campbell TJ. Cellular electrophysiological effects of D- and DL-sotalol in guinea-pig sinoatrial node, atrium and ventricle and human atrium: differential tissue sensitivity. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 593-599.
2. Cobbe SM, Hoffman E, Ritzenhoff A, *et al.* Action of sotalol on potential reentrant pathways and ventricular tachyarrhythmias in conscious dogs in the late postmyocardial infarction phase. *Circulation* 1983; 68: 867-871.
3. Epstein AE, Hallstrom AP, Rogers WJ, *et al.* Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *J Am Med Assoc*

- 1993; 270: 2451-2455.
4. Greene HL, Roden DM, Katz RJ, *et al.* The cardiac arrhythmia suppression trial: First CAST then CAST II. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 894-898.
 5. Lynch JJ, Coskey LA, Montgomery DG, Lucchesi BR. Prevention of ventricular fibrillation by dextrorotatory sotalol in a conscious canine model of sudden coronary death. *Am Heart J* 1985; 109: 949-958.
 6. Manley BS, Alexopoulos D, Robinson GM, Cobbe SM. Subsidiary Class III effects of beta blockers? A comparison of atenolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol and sotalol. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 705-709.
 7. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 452-458.
 8. Mason JW, Moon T, Hahn E, *et al.* Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring trial. *Circulation* 1993; 87: 323-329.
 9. Rogers WJ, Epstein AE, Arciniegas JG, *et al.* Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
 10. Singh BN, Deedwania P, Nademanee K, *et al.* Sotalol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34: 311-349.
 11. Singh BN, Phil D, Nademanee K. Sotalol: a beta blocker with unique antiarrhythmic properties. *Am Heart J* 1987; 114: 121-139.
 12. Sotacor^{MD}. Dans : Krogh CME, Gillis MC, Welbanks L, *et al.*, éd. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, 30^e édition, 1995. Association des pharmaciens du Canada, Ottawa, 1995;1259-1262.
 13. MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993; 72: 44A-50A.