

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**RIVA-SOTALOL**

Comprimés de chlorhydrate de sotalol, BP
80 mg et 160 mg

Antiarythmique

Laboratoire Riva Inc
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec, Canada
J7C 3V4
www.labriva.com

Date de révision :
Le 14 mars 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 192295

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MEDICAMENT

RIVA-SOTALOL

(Comprimés de chlorhydrate de sotalol, BP)

80 mg et 160 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

RIVA-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) possède à la fois des propriétés antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (classe II de Vaughan Williams) et des propriétés 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. Le sotalol est non cardiosélectif et est dépourvu d'activité agoniste partielle et d'activité stabilisatrice de la membrane. Bien qu'un bêta blocage significatif puisse survenir avec des doses orales aussi faibles que 25 mg, des 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 observations chez les modèles animaux.

Sur le plan pharmacologique, en plus de ses propriétés antiarythmiques, RIVA-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, ainsi que dans les préparations de tissu ventriculaire et auriculaire isolé (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 du myocarde auriculaire et ventriculaire et du tissu de conduction.

Chez l'humain, les effets électrophysiologiques de classe II (effets bêtabloquants) de RIVA-SOTALOL se manifestent par une augmentation de la durée du cycle sinusal et par un ralentissement de la conduction et une prolongation de la période réfractaire du nœud auriculoventriculaire. Les effets électrophysiologiques de classe III chez l'humain incluent la prolongation du potentiel d'action monophasique auriculaire et ventriculaire et la prolongation de la période réfractaire effective du myocarde auriculaire, du myocarde ventriculaire, et de la voie accessoire auriculo-ventriculaire (lorsque présente) tant en direction antérograde que rétrograde. À des doses orales de 160 à 640 mg/jour, l'ECG de surface a révélé des prolongations moyennes de 40 à 100 msec de l'intervalle QT et de 10 à 40 msec de l'intervalle QT_c qui étaient liées à la dose. Aucune altération significative des intervalles QRS n'a été observée.

Dans une petite étude menée auprès de 25 patients portant un défibrillateur et traités en concomitance par RIVA-SOTALOL, le seuil de défibrillation moyen a été de 6 joules (extrêmes : 2 à 15 joules), comparativement à une moyenne de 16 joules dans un groupe témoin non réparti aléatoirement qui recevait principalement de l'amiodarone.

Hémodynamique : Dans une étude portant sur la fonction hémodynamique générale mesurée par une méthode 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), l'administration d'une dose médiane de 160 mg de RIVA-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. En même temps, la résistance vasculaire systémique et le volume d'éjection systolique ont augmenté, respectivement, de 25 % et de 8 %, des hausses non significatives. La pression capillaire pulmonaire a augmenté de façon significative, passant de 6,4 mmHg à 11,8 mmHg chez les 11 patients qui ont terminé l'étude. Un patient atteint d'insuffisance cardiaque congestive a dû cesser le traitement en raison d'une aggravation de son état. La pression artérielle moyenne, la pression artérielle pulmonaire moyenne et l'index de travail systolique n'ont pas changé de façon significative. RIVA-SOTALOL a un effet antagoniste sur la tachycardie à l'effort et la tachycardie déclenchée par l'isoprotérénol, et entraîne une légère hausse de la résistance périphérique totale.

RIVA-SOTALOL réduit significativement tant la tension artérielle systolique que diastolique chez les patients hypertendus. Bien que RIVA-SOTALOL soit généralement bien toléré sur le plan

hémodynamique, il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent une compensation cardiaque marginale, étant donné que leur performance cardiaque peut se détériorer (*voir* MISES EN GARDE, Insuffisance cardiaque congestive).

Pharmacocinétique : Chez les sujets en bonne santé, la biodisponibilité de RIVA-SOTALOL est de 90 à 100 % après l'administration par voie orale. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2,5 à 4 heures, tandis que la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte en 2 à 3 jours. Pour les posologies entre 160 et 640 mg/jour, la concentration plasmatique de RIVA-SOTALOL est proportionnelle à la dose. La distribution s'effectue vers un compartiment central (plasma) et un compartiment périphérique, et la demi-vie d'élimination moyenne est de 7 à 15 heures.

RIVA-SOTALOL ne se lie pas aux protéines plasmatiques et ne subit pas de biotransformation. La pharmacocinétique des énantiomères d et l de RIVA-SOTALOL sont essentiellement identiques. RIVA-SOTALOL franchit difficilement la barrière hématoencéphalique. Dans une étude, les concentrations moyennes dans le liquide céphalorachidien après une dose unique équivalaient à 5 % à 28 % des concentrations mesurées dans le plasma.

Action clinique : Dans une étude clinique à répartition aléatoire [*Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Trial*] comparant le choix d'un traitement antiarythmique par deux méthodes, soit la stimulation électrique programmée et la surveillance électrocardiographique par la méthode de Holter (suivie, dans chaque cas, d'une épreuve d'effort sur tapis roulant) chez des patients ayant des antécédents de TV/FV soutenues pouvant aussi être provoquées par la stimulation électrique programmée, l'efficacité à court et à long terme de RIVA-SOTALOL a été comparée à celles de six autres médicaments (procaïnamide, quinidine, mésilétine, propafénone, imipramine et pirménol). Le taux de réponse objective, qui prenait uniquement en compte le premier médicament attribué au hasard, a été de 39 % pour le sotalol et de 30 % pour les autres médicaments regroupés. Chez les patients soumis à une suppression du déclenchement par la stimulation électrique, le taux de réponse à court terme au premier médicament attribué au hasard était de 36 % avec RIVA-SOTALOL, comparativement à 13 %, en moyenne, avec les autres médicaments. Chez les patients évalués par la méthode d'Holter (suppression complète de la TV soutenue, suppression à 90 % de la TVNS, suppression à 80 % des ESV sur deux séquences consécutives, et suppression d'au moins 70 % des ESV), un taux de réponse de 41 % a été obtenu

avec RIVA-SOTALOL, comparativement à 45 % avec les autres médicaments combinés. Chez les répondeurs soumis à un traitement à long terme, jugé ponctuellement efficace (soit par stimulation électrique programmée ou par la méthode de Holter), la prise de RIVA-SOTALOL, comparativement à l'ensemble des autres médicaments, a été associée au taux de mortalité le plus bas après 2 ans de traitement (13 % contre 22 %), au taux de récurrence de la TV le plus bas après 2 ans de traitement (30 % contre 60 %) et au taux d'abandon le plus faible (38 % contre 75 à 80 %). Les posologies de RIVA-SOTALOL administrées au cours de cet essai se situaient généralement entre 320 et 480 mg/jour (chez 66 % des patients), 16 % des patients ayant reçu 240 mg/jour ou moins et 18 %, 640 mg/jour ou plus.

Cependant, étant donné que l'emploi de RIVA-SOTALOL n'a pas été comparé à l'absence de traitement pharmacologique (p. ex. patients portant un défibrillateur), on ne peut déterminer si la réponse à RIVA-SOTALOL améliore la survie ou si elle met en évidence les patients ayant un bon pronostic.

Patients atteints d'insuffisance rénale : RIVA-SOTALOL est principalement excrété par voie rénale, sous forme inchangée; par conséquent, il faut diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PRÉCAUTIONS).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Étant donné que RIVA-SOTALOL ne subit pas de biotransformation de premier passage, on n'observe pas de modification de la clairance du chlorhydrate de sotalol chez patients atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées : L'âge en soi ne modifie pas significativement la pharmacocinétique de RIVA-SOTALOL; toutefois, la demi-vie d'élimination terminale peut être prolongée chez les personnes âgées qui présentent une dysfonction rénale, ce qui peut entraîner une plus grande accumulation du médicament.

Effet des aliments : La prise de RIVA-SOTALOL avec un repas standard a réduit son absorption d'environ 20 % par rapport à la prise de ce médicament à jeun.

Une étude comparative de la biodisponibilité des comprimés de sotalol à 160 mg a été réalisée. Les valeurs pharmacocinétiques de biodisponibilité ont été mesurées chez 24 volontaires à jeun. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

RESUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ
 [Administration orale d'une dose unique de 160 mg (1 x comprimé de 160 mg) à
 des sujets à jeun]
 Comprimés de RIVA-SOTALOL à 160 mg (Laboratoire Riva Inc., Lot #661147)
 versus
 Les comprimés de SOTACOR à 160 mg (Bristol-Myers Squibb Canada Inc.,
 Lot #MC074)

Données mesurées

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V. %)		Rapport des moyennes géométriques
	Test	Référence	
ASC _T (ng•h/mL)	17149,40 17392,55 (17,5)	16651,74 16888,27 (16,7)	103
ASC ₀ (ng•h/mL)	17637,28 17885,03 (17,4)	17186,55 17422,65 (16,4)	103
C _{max} (ng/mL)	1482,56 1531,09 (28,2)	1422,61 1458,11 (22,5)	104
T (h)	2,96 (39,9) 9,60 (11,4)	2,92 (38,7) 10,00 (21,1)	

La valeur des paramètres t_{max} et $t_{1/2el}$ est indiquée sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Aucun médicament antiarythmique ne réduit l'incidence de mort subite chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des antiarythmiques ont la capacité de provoquer de dangereuses arythmies, et certains d'entre eux ont été associés à une incidence accrue de mort subite. Compte tenu de cela, les médecins devraient sérieusement soupeser les risques et les bienfaits d'un traitement antiarythmique pour tout patient atteint d'arythmie ventriculaire.

RIVA-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) est indiqué pour le traitement des arythmies ventriculaires documentées qui menacent le pronostic vital, telles que la tachycardie ventriculaire soutenue. RIVA-SOTALOL est également indiqué dans le traitement des patients présentant des arythmies ventriculaires symptomatiques documentées quand les symptômes sont suffisamment graves pour exiger un traitement. En raison des effets proarythmiques de RIVA-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 éventuels.

Chez les patients atteints de tachycardie ventriculaire soutenue, le traitement par RIVA-SOTALOL devrait être amorcé en milieu hospitalier. L'hospitalisation peut également s'avérer nécessaire pour d'autres patients, selon leur état cardiaque et la cardiopathie sous-jacente dont ils sont atteints.

Compte tenu des effets proarythmiques de RIVA-SOTALOL, son utilisation chez les patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine n'est pas recommandée, sauf s'ils ont également besoin de RIVA-SOTALOL pour traiter des arythmies ventriculaires.

CONTRAINDICTIONS

RIVA-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) est contre-indiqué en présence des affections ou situations suivantes : asthme bronchique, rhinite, grave dysfonctionnement sinusal, bradycardie sinusale, bloc AV du 2^e ou du 3^e degré (sauf chez les patients munis d'un défibrillateur fonctionnel), syndrome du QT long congénital ou acquis, choc cardiogénique, insuffisance cardiaque congestive grave ou non traitée, hypokaliémie, anesthésie au moyen d'agents causant une dépression myocardique et antécédents d'hypersensibilité au sotalol.

MISES EN GARDE

Mortalité : Les résultats de l'essai CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) mené chez des sujets ayant subi un infarctus du myocarde et présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques ont révélé une augmentation considérable de la mortalité et du taux d'arrêts cardiaques non mortels chez les sujets traités par l'éncaïnide ou le flécaïnide par rapport à ceux d'un groupe placebo apparié. L'essai CAST s'est poursuivi selon un protocole révisé où l'on s'est limité à l'administration de moricizine et d'un placebo. On a mis fin à l'étude plus tôt que prévu, ayant observé une tendance à l'augmentation de la mortalité chez les sujets traités par la moricizine. L'application de ces résultats à d'autres populations ou à d'autres antiarythmiques est incertaine, mais il est prudent d'en tenir compte lors de la prescription d'un antiarythmique.

Proarythmie : RIVA-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) peut entraîner une aggravation de l'arythmie existante ou précipiter l'apparition d'une nouvelle arythmie. Ces effets proarythmiques peuvent varier d'une augmentation de la fréquence des contractions ventriculaires prématurées à l'aggravation des tachycardies ventriculaires, de la fibrillation ventriculaire ou des torsades de pointes. Il est donc essentiel de soumettre chaque patient traité par RIVA-SOTALOL à une évaluation clinique et électrocardiographique avant et pendant le traitement afin de déterminer si sa réponse au médicament justifie la poursuite du traitement. Comme d'autres antiarythmiques, RIVA-SOTALOL a été associé à une forme spécifique d'arythmie, appelée torsades de pointes, qui se définit 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. Des torsades ont été observées plus souvent chez les patients qui présentaient un intervalle QT long au départ (> 430 msec), un intervalle QT de > 500 msec pendant le traitement, une bradycardie (fréquence cardiaque < 50 bpm), une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (*voir* MISES EN GARDE, **Perturbation de l'équilibre électrolytique**), ou une insuffisance cardiaque congestive. Étant donné que la récurrence des arythmies varie dans le temps, il n'est pas toujours possible de distinguer entre l'apparition ou l'aggravation d'une arythmie et un manque d'efficacité du médicament. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables liés au médicament ne peut être déterminée avec précision, et les taux fournis ci-dessous doivent donc être considérés comme approximatifs. Il faut savoir que bien souvent, les arythmies déclenchées par des médicaments ne sont décelées que longtemps après l'instauration du traitement chez les patients qui ne sont pas surveillés étroitement. Compte tenu du risque d'effets

proarythmiques, l'emploi de RIVA-SOTALOL n'est pas recommandé chez les patients atteints de contractions prématurées asymptomatiques (*voir* INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Dans l'ensemble des essais cliniques portant sur le sotalol, 4,3 % des 3257 patients évalués ont présenté une nouvelle arythmie ventriculaire ou subi l'aggravation d'une arythmie existante. De ces 4,3 % de patients, environ 1 % ont présenté une tachycardie ventriculaire soutenue ou une aggravation de celle-ci, et 2,4 %, des torsades de pointes. De plus, environ 1 % des décès ont été considérés comme étant peut-être liés au médicament; bien qu'ils soient difficiles à évaluer, ces cas pourraient être associés à des événements proarythmiques. Chez les patients ayant des antécédents de tachycardie ventriculaire soutenue, l'incidence de torsades de pointes était de 4 %, tandis que l'incidence d'aggravation de la tachycardie ventriculaire était d'environ 1 %. Chez les patients présentant d'autres types d'arythmies ventriculaires et supraventriculaires moins graves, l'incidence de torsades de pointes a atteint respectivement 1 % et 1,4 %.

Comme le démontre le tableau I, les arythmies de type « torsades de pointes », ainsi que la prolongation de l'intervalle QT (QTc) étaient liées à la dose.

Tableau I: Incidence de torsades de pointes et intervalle QTc* moyen selon la dose chez des patients présentant une TV/FV soutenue

Dose quotidienne (mg)	Incidence de torsades de pointes (%)	Intervalle QTc 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 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 QTc (voir le tableau II) et des antécédents de cardiomégalie ou d'insuffisance cardiaque congestive. Les patients atteints de tachycardie ventriculaire soutenue ou ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive présentent le plus grand risque de proarythmie grave (7 %).

Environ les deux tiers des patients qui ont subi des torsades de pointes ont spontanément retrouvé leur rythme cardiaque initial. Les autres ont subi une conversion électrique (cardioversion à courant continu ou entraînement électrosystolique rapide) ou ont été traités par d'autres médicaments (*voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE*). Il est impossible de déterminer si certaines des morts subites étaient attribuables à 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 RIVA-SOTALOL ait été interrompu chez la majorité des patients présentant des torsades de pointes, 17 % ont poursuivi le traitement à une dose plus faible.

Néanmoins, RIVA-SOTALOL doit être administré avec grande prudence lorsque l'intervalle QTc est supérieur à 500 msec en cours de traitement, et il faut sérieusement envisager de réduire la dose ou d'interrompre le traitement lorsque le QTc excède 550 msec. Cela dit, compte tenu des nombreux facteurs de risque associés aux torsades de pointes, la prudence est de mise, quel que soit l'intervalle QTc. Le tableau ci-après présente l'incidence de torsades de pointes en fonction de l'intervalle QTc en cours de traitement, ainsi que la variation de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs initiales. Cependant, il faut noter que dans bien des cas, l'intervalle QTc le plus élevé en cours de traitement a obtenu lors d'un épisode de torsades de pointes; par conséquent, la valeur prédictive d'un intervalle QTc long est surévaluée dans ce tableau.

Tableau II: Lien entre la prolongation de l'intervalle QTc et les torsades de pointes

Intervalle QTc en cours de traitement (msec)	Incidence de torsades de pointes	Variation de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs initiales (msec)	Incidence de torsades de pointes
< 500	1,3% (1787)	< 65	1,6% (1516)
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

Des événements proarythmiques peuvent survenir chaque fois qu'on augmente la dose, et non uniquement en début de traitement. Les événements proarythmiques surviennent généralement dans les 7 jours suivant le début du traitement ou une augmentation de la dose; 75 % des cas de proarythmies graves (torsades de pointes et aggravation d'une TV) sont survenus dans les 7 jours suivant l'instauration du traitement par RIVA-SOTALOL ou l'ajustement posologique, et 60 % de ces cas sont survenus dans un délai de 3 jours. On peut réduire le risque de proarythmie en administrant une dose initiale de 80 mg 2 f.p.j., puis en procédant à des augmentations graduelles de la dose, précédées d'évaluations de l'efficacité (p. ex. stimulation électrique programmée ou méthode de Holter) et de l'innocuité (p. ex., mesure de l'intervalle QT, de la fréquence cardiaque et du taux d'électrolytes). On peut aussi réduire le risque de proarythmie chez les patients atteints d'insuffisance rénale par une réduction appropriée de la dose, afin de prévenir une accumulation excessive de sotalol (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Perturbation de l'équilibre électrolytique : RIVA-SOTALOL ne devrait pas être administré aux patients atteints d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie avant que le déséquilibre n'ait été corrigé, étant donné que ces affections peuvent causer un allongement excessif de l'intervalle QT et augmenter le risque de torsades de pointes. Il faut surveiller régulièrement les taux d'électrolytes sériques, et plus fréquemment en cas de prise concomitante de diurétiques. Une attention toute particulière doit être portée à l'équilibre électrolytique et acido-basique chez les patients qui sont aux prises avec une diarrhée grave ou prolongée ou qui prennent des diurétiques en concomitance.

Insuffisance cardiaque congestive : La stimulation sympathique est un élément vital de la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque congestive. La prise de bêtabloquants est donc risquée car elle peut accentuer la dépression de la contractilité myocardique et précipiter l'insuffisance cardiaque. De plus, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sont plus susceptibles de subir des torsades de pointes (*voir* MISES EN GARDE, Proarythmie). RIVA-SOTALOL devrait être administré avec prudence aux patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive maîtrisée. L'action inotrope positive des glycosides digitaliques pourrait être réduite si celles-ci sont prises en concomitance avec RIVA-SOTALOL. Tant les glycosides digitaliques que le sotalol ralentissent la conduction AV. Si l'insuffisance cardiaque continue malgré un traitement digitalique adéquat, il faut cesser de prendre RIVA-SOTALOL.

Chez les patients qui n'ont pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque, une dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut, dans certains cas, entraîner une insuffisance cardiaque. Au premier signe d'insuffisance cardiaque imminente, un traitement approprié doit être établi et l'abandon du traitement par RIVA-SOTALOL devrait être envisagé.

Lors d'essais cliniques, l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été constatée chez 3,3 % (n = 3257) des patients et a entraîné l'abandon d'environ 1 % des patients recevant RIVA-SOTALOL. L'incidence d'ICC 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 de la table de survie, l'incidence d'apparition ou d'aggravation d'une ICC à 1 an était de 3 % chez les patients sans antécédents d'ICC et de 10 % chez les patients ayant des antécédents. La classe de la New York Heart Association (NYHA) a également été étroitement associée à l'incidence d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive chez les patients recevant RIVA-SOTALOL (1,8 % des 1395 patients de la classe I; 4,9 % des 1254 patients de la classe II et 6,1 % des 278 patients de la classe III ou IV).

Troubles de la conduction : La prolongation excessive de l'intervalle QT (> 550 msec) favorise les arythmies graves et devrait donc être évitée (*voir MISES EN GARDE, Proarythmie*). Une bradycardie sinusale (fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm) est survenue chez 13 % des patients recevant RIVA-SOTALOL dans les essais cliniques, menant à l'abandon d'environ 3 % d'entre eux. La bradycardie en soi augmente le risque de torsades de pointes. La pause sinusale, l'arrêt sinusal et le dysfonctionnement du nœud sinusal se manifestent chez moins de 1 % des patients. L'incidence du bloc AV du 2^e ou du 3^e degré est d'environ 1 %.

Infarctus du myocarde récent : RIVA-SOTALOL doit être administré avec prudence aux patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde. L'expérience d'utilisation de RIVA-SOTALOL dans les premiers stades du rétablissement après un infarctus du myocarde est limitée, et les données à cet égard sont peu rassurantes, du moins en ce qui concerne les doses initiales élevées. Il est donc conseillé de faire preuve d'une grande prudence durant les 2 premières semaines suivant un infarctus aigu du myocarde. Il est important d'augmenter graduellement la dose, particulièrement chez les patients atteints d'un dysfonctionnement ventriculaire.

Lors d'un essai de prévention secondaire contrôlé par placebo et mené à double insu auprès de 1456 patients ayant subi un infarctus qui n'étaient pas nécessairement atteints d'arythmies ventriculaires, une dose de 320 mg de RIVA-SOTALOL a été administrée une fois par jour, sans réglage. Les résultats n'ont pas révélé d'effet indésirable sur la survie; cependant, on a estimé que le taux de mortalité avait peut-être été excessif (3 % chez les patients traités par RIVA-SOTALOL contre 2 % chez les patients sous placebo) pendant les dix premiers jours de l'essai. Dans un autre essai, au cours des 2 semaines qui ont suivi l'administration de fortes doses de RIVA-SOTALOL (320 mg 2 f.p.j.) à un petit nombre de patients ayant subi un infarctus et exposés à un risque élevé (17 sujets affectés au hasard au groupe sotalol), on a constaté quatre décès et trois cas d'événements indésirables hémodynamiques/électriques.

Arrêt brusque du traitement : On doit mettre les patients en garde contre l'interruption ou l'abandon brusque du traitement par RIVA-SOTALOL. Une hypersensibilité aux catécholamines a été observée chez les patients ayant cessé un traitement par un bêtabloquant. On a signalé quelques cas d'exacerbation grave de l'angine de poitrine et de l'arythmie ventriculaire et, dans certains cas, un infarctus du myocarde à la suite de l'interruption abrupte d'un traitement par un bêtabloquant. Ces deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on veut interrompre un traitement de longue durée par RIVA-SOTALOL, surtout chez un patient atteint d'une cardiopathie ischémique, il est conseillé de surveiller étroitement le patient et de réduire graduellement la dose de RIVA-SOTALOL ou d'envisager l'emploi temporaire d'un autre bêtabloquant, s'il y a lieu. Si possible, la posologie devrait être graduellement réduite sur une période de 1 à 2 semaines, et le patient devrait être étroitement surveillé. La même fréquence d'administration devrait être maintenue. Si l'angine s'aggrave de façon notable ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë se développe, un traitement approprié devrait être instauré sans tarder. Étant donné que la coronaropathie est fréquente et qu'elle pourrait ne pas être décelée chez les patients recevant RIVA-SOTALOL, l'interruption abrupte du traitement chez les patients atteints d'une arythmie pourrait révéler une insuffisance coronarienne latente.

Anaphylaxie : Les patients qui prennent des bêtabloquants et qui ont des antécédents de réaction anaphylactique à divers allergènes peuvent être plus sensibles à l'exposition répétée à ce type d'allergènes, que celle-ci soit accidentelle, ou encore à visée diagnostique ou thérapeutique. Il peut être difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients sous bêtabloquants, car celle-ci peut être aggravée par les effets pharmacologiques des bêtabloquants et les problèmes associés aux

modifications hydriques. L'épinéphrine doit être administrée avec circonspection étant donné qu'elle pourrait ne pas produire ses effets habituels sur l'anaphylaxie.

D'une part, des doses plus élevées d'épinéphrine peuvent être nécessaires pour surmonter le bronchospasme; d'autre part, ces doses peuvent entraîner une stimulation alpha-adrénergique excessive et, par conséquent, de l'hypertension, une bradycardie réflexe, un bloc auriculoventriculaire et une aggravation possible du bronchospasme. Les solutions de rechange à l'utilisation de fortes doses d'épinéphrine comprennent des mesures de soutien énergiques tel un apport liquidien, ainsi que le recours à des bêta-agonistes, dont le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour contrecarrer le bronchospasme, et la norépinéphrine pour vaincre l'hypotension.

Bronchospasme d'origine non allergique (p. ex. bronchite chronique et emphysème) : De façon générale, les patients atteints d'une affection bronchospastique ne devraient pas prendre de bêtabloquants.

Si RIVA-SOTALOL doit être administré, il serait prudent d'utiliser la plus petite dose efficace afin de réduire au minimum l'inhibition de la bronchodilatation consécutive à la stimulation des récepteurs bêta-2 par les catécholamines endogènes et exogènes.

Maladie du sinus : RIVA-SOTALOL doit être administré 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 formes d'éruption cutanée et une xérophtalmie ont été signalées chez des sujets traités par des bêtabloquants, y compris RIVA-SOTALOL. Un syndrome oculomucocutané grave, dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et un érythème pseudo-psoriasique, une otite et une sérite sclérosante, est survenu à l'usage au long cours d'un bêtabloquant. Ce syndrome n'a jamais été observé avec RIVA-SOTALOL, mais les médecins doivent être au fait de sa possibilité et, le cas échéant, interrompre le traitement.

Thyrotoxicose : Chez les patients qui présentent une thyrotoxicose, RIVA-SOTALOL peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie ou les complications qui en résultent et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, lorsqu'une thyrotoxicose est soupçonnée, il faut prendre

en charge soigneusement le patient en évitant d'interrompre brusquement la prise de RIVA-SOTALOL, ce qui pourrait exacerber les symptômes d'hyperthyroïdie, dont la crise thyrotoxisque aiguë.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale : La fonction rénale doit être régulièrement évaluée. Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui sont atteints d'insuffisance rénale, étant donné que RIVA-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) est éliminé principalement par les reins, soit par filtration glomérulaire, et, dans une moindre mesure, par sécrétion tubulaire. Il existe un lien direct entre la fonction rénale, mesurée par la créatininémie ou la clairance de la créatinine, et le taux d'élimination de RIVA-SOTALOL. Les recommandations posologiques en cas d'insuffisance rénale se retrouvent sous la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Diabète : RIVA-SOTALOL doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'hypoglycémie spontanée ou atteints de diabète (surtout le diabète instable) qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë (p. ex. la tachycardie).

Anesthésie : Chez la majorité des patients, il est déconseillé d'interrompre l'administration des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques avant une intervention chirurgicale. Cependant, la prudence s'impose lorsque RIVA-SOTALOL est administré en concomitance avec des anesthésiques qui peuvent entraîner une dépression du myocarde. Si une dominance vagale se produit, on peut la corriger avec de l'atropine (1 à 2 mg par voie i.v).

Un certain nombre de patients traités par des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques ont présenté une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a aussi parfois noté une difficulté à rétablir et à conserver les contractions cardiaques.

Étant donné que le sotalol est un antagoniste compétitif aux sites récepteurs bêta adrénergiques, ses effets peuvent être inversés, au besoin, au cours d'une chirurgie urgente par des doses suffisantes d'agonistes, tels que l'isoprotérénol ou la noradrénaline.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte. Il a été démontré que le chlorhydrate de sotalol traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le liquide amniotique. Un poids sous la normale à la naissance a été associé à la prise de RIVA-SOTALOL.

Par conséquent, on ne doit administrer RIVA-SOTALOL aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

Mères qui allaitent : On a observé la présence de sotalol dans le lait humain. Étant donné que RIVA-SOTALOL peut avoir des effets indésirables graves chez l'enfant allaité, il faut prendre la décision d'interrompre l'allaitement ou le traitement en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de RIVA-SOTALOL n'ont pas été établies chez les enfants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Antiarythmiques : On ne doit pas administrer d'antiarythmiques de classe Ia, tels le disopyramide, la quinidine ou le procaïnamide, ni de classe III, tels l'amiodarone, en concomitance avec RIVA-SOTALOL en raison du risque d'allongement des périodes réfractaires (*voir* MISES EN GARDE).

On doit également faire preuve d'une grande prudence quand on administre RIVA-SOTALOL en même temps que d'autres médicaments qui peuvent entraîner une prolongation de l'intervalle QT, tels que les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, la terféndine et l'astémizole. On possède peu de données sur l'utilisation concomitante de RIVA-SOTALOL et d'antiarythmiques de classe Ib ou Ic. Des effets additifs de classe II pourraient également être anticipés lorsque d'autres bêtabloquants sont administrés en association avec RIVA-SOTALOL.

Digoxine : Qu'il soit administré en dose unique ou de façon répétée, RIVA-SOTALOL n'a pas d'effet significatif sur les concentrations sériques de digoxine. Les événements proarythmiques ont été plus fréquents chez les patients qui recevaient de la digoxine en plus de RIVA-SOTALOL. On ne sait pas cela est imputable à une interaction entre les médicaments ou lié à la présence d'une insuffisance

cardiaque congestive, un facteur de risque connu de proarythmie chez les patients prenant de la digoxine.

Inhibiteurs calciques : L'administration concomitante de RIVA-SOTALOL et d'inhibiteurs calciques doit se faire avec prudence, étant donné que la synergie des effets peut causer une défaillance de la conduction auriculo-ventriculaire et de la fonction ventriculaire. De plus, l'utilisation concomitante de ces médicaments peut avoir des effets additifs sur la tension artérielle et causer une hypotension.

Médicaments provoquant une déplétion des catécholamines : L'utilisation concomitante d'un médicament qui provoque la déplétion des catécholamines, comme la réserpine et la guanéthidine, et d'un bêtabloquant peut entraîner une réduction excessive du tonus sympathique au repos. On devrait donc surveiller de près les patients qui prennent RIVA-SOTALOL en même temps qu'un médicament qui provoque la déplétion des catécholamines, afin de déceler tout signe d'hypotension et/ou de bradycardie marquée pouvant entraîner une syncope.

Insuline et hypoglycémiantes oraux : Étant donné qu'une hypoglycémie ou une hyperglycémie peuvent survenir, il faut modifier la posologie de l'antidiabétique en conséquence (*voir PRÉCAUTIONS*).

Clonidine : Les bêtabloquants peuvent aggraver l'hypertension de rebond qui peut se produire après l'arrêt d'un traitement par la clonidine. Ainsi, il faut cesser l'administration du bêtabloquant plusieurs jours avant d'interrompre graduellement la prise de clonidine.

Stimulants des récepteurs bêta-2 : Il peut être nécessaire d'augmenter la dose des bêtabloquants comme le salbutamol, la terbutaline et l'isoprénaline s'ils sont administrés en concomitance avec RIVA-SOTALOL.

EFFETS INDÉSIRABLES

Durant les essais de précommercialisation, RIVA-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) a été administré par voie orale à 3186 patients atteints d'une arythmie cardiaque (dont 1363 qui étaient atteints d'une tachycardie ventriculaire soutenue), et 2451 d'entre eux l'ont pris pendant au moins 2 semaines. Les effets indésirables les plus importants ont été les torsades de pointes et d'autres types d'arythmies ventriculaires graves d'apparition nouvelle (*voir MISES EN GARDE*), lesquelles sont survenues, respectivement, chez près de 4 % et de 1 % des patients présentant une TV/FV. Au total, 17 % de tous les patients participant aux essais cliniques et 13 % des patients traités pendant au moins 2 semaines ont dû abandonner le traitement en raison d'effets secondaires inacceptables. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'abandon du traitement par RIVA-SOTALOL ont été les suivants : fatigue (4 %), bradycardie (< 50 bpm; 3 %), dyspnée (3 %), proarythmie (3 %), asthénie (2 %) et étourdissements (2 %).

Quelques cas d'élévation du taux sérique d'enzymes hépatiques ont été signalés pendant le traitement par RIVA-SOTALOL, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Lors d'une étude sur la tolérance des doses initiales, on a signalé un cas de neuropathie périphérique qui s'est résorbée lorsque le patient a cessé de prendre RIVA-SOTALOL et qui est réapparue à la reprise du traitement. Une hausse de la glycémie et des besoins en insuline peut se produire chez les diabétiques.

Le tableau III présente les effets indésirables les plus fréquents (incidence de 2 % ou plus) en fonction de la dose, indépendamment de leur lien avec le traitement, ainsi que le pourcentage de patients ayant abandonné le traitement en raison de chacun des effets énumérés, d'après les données tirées d'essais cliniques menés auprès de 1292 patients atteints de TV/FV soutenue.

Tableau III: Incidence (%) des effets indésirables et des abandons en fonction de la dose quotidienne.

Appareil ou système	160 mg (n=832)	240 mg (n=263)	320 mg (n=835)	480 mg (n=459)	640 mg (n=324)	Toutes doses confondues* (n=1292)	% de patients ayant abandonné le traitement (n=1292)
Organisme entier							
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
Système 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
Anomalie de l'ECG	4	2	4	2	2	7	1
Hypotension	3	4	3	2	3	6	2
Proarrhythmie	< 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
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 défibrillateur implantable	< 1	2	2	2	2	3	< 1
Hypertension	< 1	1	1	1	2	2	< 1

Appareil ou système	160 mg (n=832)	240 mg (n=263)	320 mg (n=835)	480 mg (n=459)	640 mg (n=324)	Toutes doses confondues* (n=1292)	% de patients ayant abandonné le traitement (n=1292)
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 de tête légère	4	3	6	6	9	12	1
Céphalées	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 la 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 de l'humeur	< 1	< 1	1	3	2	3	< 1
Trouble de l'appétit	1	2	2	1	3	3	< 1
Accident vasculaire cérébral	< 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
Douleur abdominale	< 1	< 1	2	2	2	3	< 1
Trouble du colon	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

Appareil ou système	160 mg (n=832)	240 mg (n=263)	320 mg (n=835)	480 mg (n=459)	640 mg (n=324)	Toutes doses confondues* (n=1292)	% de patients ayant abandonné le traitement (n=1292)
Métabolisme							
Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire	1	2	3	2	1	4	< 1
Perte ou gain de poids	1	1	1	<1	2	2	< 1
Appareil locomoteur							
Douleur aux extrémités	2	2	4	5	3	7	< 1
Dorsalgie	1	<1	2	2	2	3	< 1
Peau et annexes cutanées							
Éruption	2	3	2	3	4	5	< 1
Système sanguin							
Saignement	1	<1	1	<1	2	2	< 1
Organes sensoriels							
Trouble de la vision	1	1	2	4	5	5	< 1

* Étant donné que les taux fournis dans ce tableau ont été calculés à partir du nombre de patients ayant pris chacune des doses étudiées, il n'est pas possible de déterminer les taux pour l'ensemble des doses en additionnant les résultats des autres colonnes.

EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Les effets indésirables observés depuis la commercialisation du chlorhydrate de sotalol se comparent à ceux qui ont été signalés dans les essais cliniques et qui sont énumérés précédemment. Parmi les rapports volontaires reçus depuis la commercialisation, les effets suivants ont été rarement signalés (moins de 1 patient sur 10 000) : labilité émotionnelle, légère obnubilation, incoordination, vertiges, paralysie, thrombocytopenie, éosinophilie, leucopénie, réaction de photosensibilité, fièvre, œdème pulmonaire, hyperlipidémie, myalgie, prurit et 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 dans le temps et l'espace, une perte de mémoire à court terme et une performance réduite lors de l'examen neuropsychométrique.

Réactions allergiques : Fièvre associée à des douleurs et à un mal de gorge; laryngospasme; détresse respiratoire.

Système sanguin : Agranulocytose; purpura thrombocytopenique ou non thrombocytopenique.

Appareil digestif : Thrombose artérielle mésentérique; colite ischémique.

Autres : Maladie de La Peyronie, phénomène de Raynaud.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage de RIVA-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol), qu'il soit intentionnel ou accidentel, a rarement entraîné la mort.

Les signes les plus susceptibles de se manifester sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension, le bronchospasme et l'hypoglycémie. Dans les cas de surdosage massif intentionnel (2 à 16 g) de RIVA-SOTALOL, les données cliniques font état des réactions suivantes: hypotension, bradycardie, prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointes,

tachycardie ventriculaire, et complexes ventriculaires prématurés. En cas de surdosage, le traitement par RIVA-SOTALOL devrait être interrompu. Une surveillance attentive de l'électrocardiogramme est essentielle chez les patients soupçonnés d'intoxication par le sotalol. En raison de l'absence de fixation aux protéines, l'hémodialyse est utile pour réduire les concentrations plasmatiques de RIVA-SOTALOL.

Les patients devraient demeurer sous étroite surveillance jusqu'à ce que les intervalles QTc soient normalisés.

Tout doit être fait pour corriger rapidement tout déséquilibre métabolique ou électrolytique qui pourrait contribuer à la survenue d'arythmies ventriculaires (*voir MISES EN GARDE*).

S'il y a lieu, les mesures thérapeutiques suivantes peuvent être prises :

1. Bradycardie : Administrer de l'atropine, un autre anticholinergique, ou un bêtabloquant ou procéder à une stimulation cardiaque transveineuse.
2. Bloc cardiaque (de deuxième et de troisième degré) : Administrer de l'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque transveineux.
3. Insuffisance cardiaque congestive : Appliquer un traitement classique.
4. Hypotension : Selon les facteurs associés, il peut être utile d'administrer de l'épinéphrine plutôt que de l'isoprotérénol ou de la norépinéphrine, en plus de l'atropine et des glycosides digitaliques (*voir PRÉCAUTIONS*).
5. Bronchospasme : Administrer un stimulant des récepteurs bêta-2 en aérosol ou de l'aminophylline.
6. Hypoglycémie : Administrer du glucose par voie intraveineuse.

7. Torsades de pointes : Épinéphrine, sulfate de magnésium, stimulation cardiaque transveineuse ou à une cardioversion à courant continu.

On doit se rappeler que RIVA-SOTALOL est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol; par conséquent, on peut s'attendre à ce que l'administration de doses élevées d'isoprotérénol renverse plusieurs des effets d'un surdosage de RIVA-SOTALOL. Cependant, les complications associées à une quantité excessive d'isoprotérénol ne doivent pas être négligées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Lorsqu'on administre RIVA-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) pour traiter une arythmie ventriculaire documentée menaçant le pronostic vital, on devrait instaurer le traitement et augmenter la dose dans un hôpital doté des appareils nécessaires à la surveillance et à l'évaluation de la fréquence cardiaque (*voir* INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). RIVA-SOTALOL ne doit être administré qu'après une évaluation clinique appropriée, et la posologie doit être individualisée selon la réponse thérapeutique et la tolérance du patient. L'utilité de surveiller les concentrations plasmatiques dans le but d'optimiser le traitement n'a pas été établie. Des événements proarythmiques peuvent se produire non seulement au début du traitement, mais aussi chaque fois que la dose est augmentée.

On doit augmenter graduellement la dose de RIVA-SOTALOL, à intervalles de 2 à 3 jours, afin de permettre l'atteinte des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre et la surveillance des intervalles QT. Une augmentation graduelle de la dose permet d'éviter d'administrer des doses plus élevées que nécessaire pour maîtriser l'arythmie. La posologie initiale recommandée est de 80 mg deux fois par jour. Si nécessaire, cette dose peut être portée, après une évaluation appropriée, à 240 ou 320 mg/jour. Chez la plupart des patients, on obtient une réponse thérapeutique avec une dose quotidienne totale de 160 à 320 mg/jour, fractionnée en deux prises.

Certains patients aux prises avec une arythmie réfractaire menaçant le pronostic vital doivent prendre des doses pouvant atteindre de 480 à 640 mg/jour; cependant, ces doses ne doivent être prescrites que si les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque accru d'effets indésirables,

particulièrement les proarythmies. En raison de la longue demi-vie d'élimination de RIVA-SOTALOL, il n'est généralement pas nécessaire de prescrire plus de deux prises par jour.

Les patients qui présentent une bradycardie ou une hypotension après l'administration initiale de RIVA-SOTALOL devraient interrompre le traitement; ils peuvent le reprendre ultérieurement à une dose plus faible. Une réduction posologique peut également être indiquée pour atténuer les symptômes de faiblesse et d'étourdissements dans les cas où la tension artérielle demeure basse après plus de 1 mois de traitement.

Insuffisance rénale

Étant donné que le sotalol est excrété principalement dans l'urine et que sa demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il faut prévoir une plus longue durée d'administration chez ces derniers pour atteindre l'état d'équilibre. L'intervalle posologique de RIVA-SOTALOL devrait être modifié lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, comme le montre le tableau IV :

Tableau IV: Intervalles posologiques en cas d'insuffisance rénale

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

En cas d'insuffisance rénale, la dose ne devrait être augmentée qu'après l'administration de 5 ou 6 doses à intervalles appropriés.

Passage de RIVA-SOTALOL à un autre médicament ou l'inverse

La recommandation suivante se fonde sur des considérations théoriques plutôt que des données expérimentales : Lorsqu'un patient passe d'un autre antiarythmique à RIVA-SOTALOL ou de ratio SOTALOL à un autre antiarythmique, il doit attendre que s'écoulent au moins trois ou quatre

demi-vies d'élimination du médicament interrompu avant de commencer à prendre l'autre médicament à la posologie habituelle. Le médecin doit envisager de faire hospitaliser les patients qui sont susceptibles de subir une arythmie menaçant le pronostic vital après l'interruption d'un traitement par un antiarythmique.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

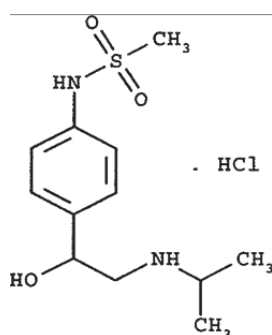
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune: chlorhydrate de sotalol

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

Formule moléculaire: C₁₂H₂₀N₂O₃S•HCl

Formule développée:



Poids moléculaire: 308,83

Description: Le chlorhydrate de sotalol est un solide cristallin de couleur blanche. Le point de fusion du chlorhydrate de sotalol racémique est de 218 à 219 °C. Il est librement soluble dans l'eau (à un pH d'environ 5,3), le propylène glycol, et l'éthanol, mais n'est que légèrement soluble dans le chloroforme. Les valeurs du pKa du sotalol sont de 9,8 pour l'amine et de 8,3 pour le sulfonamide. Le coefficient de partage du sotalol est de 0,09.

COMPOSITION

Chaque comprimés bleu, de forme ovale contient 80 ou 160 mg de chlorhydrate de sotalol ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, amidon, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale, FD&C bleu No. 2 Aluminium Lake 13%, lactose et stéarate de magnésium.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C et à l'abri de la lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES

RIVA-SOTALOL (chlorhydrate de sotalol) sont des comprimés bleus portant l'inscription « SOTALOL » d'un côté du comprimé et rainuré et portant l'inscription « 80 » ou « 160 » de l'autre côté. Les comprimés de RIVA-SOTALOL sont disponibles en bouteilles de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

In vitro, le chlorhydrate de sotalol a neutralisé les effets chronotropes et inotropes de l'isoprotérénol sur une oreillette en contraction spontanée et un cœur de chat irrigué isolés, ainsi que l'effet relaxant de l'isoprotérénol sur les contractions spontanées de l'utérus de la rate en période dioestrale et sur le tonus intrinsèque et les spasmes provoqués par l'histamine chez le cobaye.

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

Le chlorhydrate de sotalol a complètement inhibé les effets de l'isoprotérénol sur la fréquence cardiaque, le débit cardiaque, le travail du ventricule gauche et la résistance périphérique totale et a eu un effet réducteur semblable à celui du propranolol sur la respiration, la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

Le chlorhydrate de sotalol a causé une réduction du taux de mortalité chez des chiens ayant subi une ligature de l'artère coronaire, qu'on a attribuée à l'activité bêtabloquante du médicament, a neutralisé le flutter auriculaire et les arythmies provoquées par l'actinine, la ligature de l'artère coronaire et l'association hydrocarbures et épinéphrine, et a restauré le rythme sinusal normal.

Il n'y a eu aucun changement à l'ECG, à l'exception d'une légère prolongation de l'intervalle PR. Le chlorhydrate de sotalol inhibe la tachycardie provoquée par l'isoprotérénol et la tachycardie à l'effort. Chez des patients ayant subi un cathétérisme cardiaque droit ou gauche, le médicament a produit une réduction significative de la fréquence et du débit cardiaques, mais le volume d'éjection systolique n'a pas changé. Les tensions artérielles générale et pulmonaire n'ont pas été modifiées de façon significative, mais les indices de la fonction myocardique ont été réduits. L'évaluation de neuf patients atteints d'angine de poitrine sur un tapis roulant à vitesse constante a révélé une prolongation de la période 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 pas eu d'effet anesthésique local sur l'œil de lapin ni sur la peau de cobaye à des concentrations variant de 0,1 à 6,4 %. Chez des chiens anesthésiés, l'injection intraveineuse de chlorhydrate de sotalol a causé une réduction du débit sanguin pulmonaire, une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire, une anoxie et une stimulation électrique du nerf sympathique thoracique, et a freiné l'augmentation du débit pulmonaire causée par l'isoprotérénol.

Chez 13 patients atteints 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. Le sotalol ne modifie pas la pression intraoculaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë:

Espèce	Sexe	N ^{bre} d'animaux	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	N ^{bre} de décès
Souris	M	50	Oral	2600	15
	M	130	IP	670	36
	M	40	IV	645	19
Rats	M	90	Oral	3450	13
	M	30	IP	680	--
Lapins	M et F	12	Oral	1000	6
	M et F	12	IV	78	3
Chiens	M et F	6	Oral IP IV	50*	--
	M et F	18		330	4
	M et F	24		240	5

*Des vomissements se sont produits par suite de l'administration de doses de 100 et de 200 mg/kg; la DL₅₀ n'a pas pu être déterminée.

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

Les signes suivants ont également été signalés chez certaines espèces : ptose, respiration plus profonde, réflexe de Straub, tremblements de la tête et du corps, vomissements, bradycardie, cyanose, relâchement de la membrane nictitante, larmolement modéré, selles aqueuses, battements cardiaques faibles, salivation excessive, tremblements grossiers et horripilation.

Toxicité chronique:

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Posologie	Durée	Signes de toxicité
Souris	F	Orale	500 mg/kg/jour	6 mois	Aucun
Rats	M et F	Orale	0, 50, 250, 1250 mg/kg/jour	1 an	Ataxie, dépression, légère diminution de la croissance et du rendement de l'alimentation, augmentation
Rats	M et F	Orale	0, 75, 275, 975 ou 1000 mg/kg/jour	1 an	Baisse du gain pondéral (liée à la dose), augmentation de la dimension du cœur des 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	Réduction de la fréquence cardiaque (liées à la dose).

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

L'administration orale de chlorhydrate de sotalol à des souris gravides (500 mg/kg/jour), les 3^e, 5^e, 7^e, 8^e, 10^e et 12^e jours de la gestation, et à des lapines gravides (100 mg/kg/jour), du 6^e au 16^e jour de la gestation, n'a eu aucun effet sur le taux de grossesses réussies, la taille des portées, le nombre de rejets mort-nés, le poids des nouveau-nés, la croissance des nouveau-nés jusqu'à un sevrage et la survie postnatale.

Des rats mâles ayant reçu 20 ou 142 mg/kg de chlorhydrate de sotalol pendant 70 semaines n'ont pas présenté de diminution de la capacité de reproduction liée au médicament.

L'administration orale de 1000 mg/kg de chlorhydrate de sotalol 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 et le

développement de la progéniture. Les rates traitées ont eu moins de ratons par portée que les rates du groupe témoin. On n'a observé aucun signe de tératogénicité. 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 n'a pas eu d'effet tératogène ni embryotoxique sur leur progéniture. Le nombre de résorptions précoces a augmenté chez les rats ayant reçu 1000 mg/kg/jour de chlorhydrate de sotalol, mais pas chez les rats ayant reçu 14 fois la dose maximale recommandée.

CARCINOGENICITÉ

Lorsque le chlorhydrate de sotalol a été administré par voie orale à des souris (0, 100, 300 ou 600 mg/kg/jour) pendant 18 mois dans le cadre de deux études différentes, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée par rapport aux groupes témoins pour ce qui est du nombre total de tumeurs et de la fréquence de chacun des types de tumeurs.

Lorsque le chlorhydrate de sotalol a été administré par voie orale à des rats (0, 137 ou 275 mg/kg/jour) pendant 18 mois, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée par rapport aux groupes témoins pour ce qui est de la fréquence des néoplasmes.

RÉFÉRENCES

1. Andersen, J.L., Askins J.C. et al.:Multicenter Trial of Sotalol for Suppression of Frequent, Complex Ventricular Arrhythmias: A Double Blind, Randomized Placebo-Controlled Evaluation of Two Doses. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8: 752-761, 1986.
2. Antilla, M. et al.:Human Pharmacokinetics of Sotalol. *Acta. Pharmacol. & Toxicol.*, 39: 118-128, 1976.
3. Aviado, D.M. et al.:The Influence of a New Adrenergic Beta Receptor (MJ 1999) Blocking Drug on the Pulmonary Circulation. *Arch Int. Pharmacodyn.*, 168 (2): 323-338, 1967.
4. Bergamaschi, M. et al.: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. Blair, A.D., Burgess, E.D. et al:Sotalol Kinetics in Renal Insufficiency. *Clin. Phamacol. Ther.* 29(4): 457-463, 1981.
6. Carr R.A., Foster R.T., Lewanczuk R.Z., Hamilton P.G. Pharmacokinetics of sotalol enantiomers in humans. *J. Clin. Pharmacol.*; 32: 1105-1109, 1992.
7. The ESVEM Trial. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring for Selection of Antiarrhythmic Therapy of Ventricular Tachyarrhythmias. *Circulation* 79: 1354-1360, 1989.
8. Fitton, A. and Sorokin, E.M.: Sotalol: An Updated Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Cardiac Arrhythmias. *Drug Eval* 46(4): 678-719, 1993.
9. Gibson, D.G.: Pharmacodynamic Properties of (3-Adrenergic Receptor Blocking Drugs in Man. *Drugs*, 7: 8-38, 1974.
10. Herrmann R., Kleinbloesem C.H. Testing of bioequivalence of a new sotalol hydrochloride preparation in comparison to a standard formulation. *Arzneim-Forsch*, 45 (8): 849-852, 1995.
11. Julian, D.G., Prescott, R.J. et al: Controlled Trial of Sotalol for One Year After Myocardial Infarction. *The Lancet* 1/8282: 1142-1147, 1982.
12. Lawrie, T.D.V. et al.:Haemodynamic Effects of Sotalol. *Excerpta Medica*: I-35-I-40, 1974.
13. Lish, P.M. et al.:Pharmacological and Toxicological Properties of Two New P. Adrenergic Receptor Antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149 (2): 161-173, 1965.
14. MacNeil, D.J., Davies, R.O. and Deitchman, D: Clinical Safety Profile of Sotalol in the Treatment of Arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 72: 44A-50A, 1993.
15. McDevitt, D.G. et al.:Influence of Intrinsic Sympathomimetic Activity and Cardioselectivity of Beta Adrenoceptor Blockade. *Clin. Pharm. & Ther.* 21 (3): 556-566.
16. Product Monograph - SOTACOR, Bristol-Myers Squibb Canada Inc. April, 1994.

17. Puri, P.S. and Bing, R.J.: Effects of Myocardial Contractility, Hemodynamics and Cardiac Metabolism of a New Beta-Adrenergic Blocking Drug, Sotalol. *Dis. Chest*, 55:235-239, March 1969.
18. Reynolds J.E.F. (editor). *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, 28th edition. The Pharmaceutical Press, London, c1982.
19. Rice, A.J. et al.:Comparative Beta-Blocking Activities and Effects on Sodium Excretion of Sotalol and Propranolol. *Clin. Pharm. & Ther.* 11 (4): 567-573, 1970.
20. Roden, D.M.: Usefulness of Sotalol for Life-Threatening Ventricular Arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 72: 51-A-55A, 1993.
21. Stanton, H.C. et al.:Cardiovascular Pharmacology of Two New P-Adrenergic Receptor Antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149 (2): 174-182, 1965.
22. Sundquist, H.K., Anttila, M. et al:Serum Levels and Half-life of Sotalol in Chronic Renal Failure. *Annals Clin. Res.* 7: 442-446, 1975.
23. Uematsu T, Kanamaru M, Nakashima M. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral and intravenous(+)-sotalol in healthy volunteers. *J. Phar. Pharmacol.*, 46: 600-605, 1994.
24. Étude comparative de biodisponibilité, comprimés de RIVA-SOTALOL 160 mg. Données chez Laboratoire Riva Inc.