ANSM - Mis à jour le : 04/11/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SOTALEX 80 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de sotalol..... 80 mg

Pour un comprimé de 200 mg.

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention des récidives des :

- Tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitorage ;
- Tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ;
- Tachycardies supra-ventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'initiation du traitement ou le changement de posologie se feront après une évaluation médicale appropriée incluant contrôle ECG avec mesure du QT corrigé ainsi que le dosage de la kaliémie, évaluation de la fonction rénale en tenant compte des traitements associés (voir rubrique 4.5).

Comme avec les autres agents antiarythmiques, il est recommandé que le traitement par le sotalol soit initié et les doses augmentées sous surveillance ECG, car les effets pro-arythmiques peuvent survenir non seulement à l'initiation du traitement mais également à chaque changement de posologie.

Population pédiatrique :

La sécurité et l’efficacité de Sotalex chez les enfants âgés de moins de 18 ans n’ont pas été établies.

Mode d’administration

La dose initiale sera de 80 mg en 1 ou 2 prises. La posologie doit être adaptée avec un intervalle de 2 ou 3 jours entre chaque augmentation afin d'obtenir l'état d'équilibre et permettre la surveillance de l'intervalle QT.

La plupart des patients répondent à une posologie comprise entre 160 et 320 mg en 2 prises par jour. Chez certains patients ayant des troubles du rythme menaçant le pronostic vital, la posologie pourra être portée à 480 mg voire 640 mg. Pour ces patients, le rapport bénéfice/risque sera évalué.

Chez l'insuffisant rénal, la posologie sera ajustée en fonction de la clairance à la créatinine, le sotalol étant excrété principalement par le rein.

Clairance de la créatinine (ml/min)	**Posologie recommandée**
> 60	dose usuelle
30 – 60	demi-dose
10 – 30	quart de dose
10	éviter le traitement

Formule de Cockcroft et Gault :

- Homme : (140 - âge) x poids (kg) / 72 x créatinine (mg/dl)
- Femme : idem x 0,85

Si la créatinine est exprimée en ?mol/l, diviser sa valeur par 88,4 (1 mg/dl = 88,4 ?mol/l)

Chez l'insuffisant hépatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

4.3. Contre-indications

Ce médicament EST CONTRE-INDIQUE dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Syndromes du QT long, congénitaux ou acquis ;
- Torsades de pointes ;
- Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives ;
- Insuffisance cardiaque non contrôlée ;
- Choc cardiogénique ;
- Blocs auriculo-ventriculaires des 2ème et 3ème degrés non appareillés ;
- Angor de Prinzmétal ;

- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire) non appareillée ;
- Bradycardie (45-50 battements/minute) ;
- Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques ;
- Phéochromocytome non traité ;
- Hypotension artérielle (exceptée celle due aux troubles du rythme) ;
- Anesthésie entraînant une dépression myocardique ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min) ;
- Acidose métabolique ;
- Association avec l'un des médicaments suivants donnant des torsades de pointes :
    - antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine, disopyramide),
    - antiarythmiques de classe III (amiodarone,dronédarone),
    - inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, escitalopram,

    et autres médicaments tels que : domperidone, érythromycine IV, hydroxyzine, méquitazine, moxifloxacine, pipéraquine, spiramycine, toremifene, vandétanib, vincamine IV.

    (voir rubrique 4.5)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ce médicament EST GENERALEMENT DECONSEILLE dans les situations suivantes :

- en association avec :
    - certains neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, pipotiazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol, pipampérone), autres neuroleptiques (flupentixol, fluphenazine, pimozide, zuclopenthixol),
    - les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, lumefantrine, pentamidine)
    - certains antagonistes des canaux calciques : diltiazem, vérapamil,
    - le fingolimod,

- l’hydroxychloroquine,
- la méthadone,
- l’arsénieux,
- le crizotinib,
- le délamanid,

l’association sulfaméthoxazole/triméthoprime (voir rubrique 4.5).

- au cours de l'allaitement.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.**Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.**

L'effet indésirable le plus sérieux des médicaments antiarythmiques est l'aggravation des arythmies préexistantes ou le déclenchement de nouveaux troubles du rythme. Les produits qui allongent l'intervalle QT, dont le sotalol, peuvent provoquer des torsades de pointes.

Les facteurs favorisant cet effet ont été identifiés :

- Intervalle QT spontanément long (> 450 ms) avant le traitement ;
- Bradycardies (60 battements par minute) ;
- Hypokaliémie ou hypomagnésémie, (notamment sous diurétiques proximaux) ;
- Taux sériques élevés de sotalol, soit par surdosage, soit par accumulation au cours d'une insuffisance rénale ;
- Associations à d'autres produits favorisant des torsades de pointes (voir rubriques 4.3 et 4.5) ;
- Troubles graves du rythme ventriculaire.

Les femmes paraissent avoir un risque accru de survenue de torsades de pointes.

Les torsades de pointes sont dose-dépendantes et de ce fait surviennent le plus souvent lors de l'initiation du traitement ou lors d'une augmentation de la posologie. Elles peuvent être symptomatiques (syncopes), elles peuvent régresser spontanément, plus rarement dégénérer en fibrillation ventriculaire.

Dans les essais cliniques, chez des patients ayant des troubles du rythme ventriculaire comportant un risque vital (tachycardies ventriculaires soutenues ou fibrillations ventriculaires), l'incidence des pro-arythmies sévères (torsades de pointes ou nouvelles tachycardies ventriculaires ou fibrillations ventriculaires) fut inférieur à 2 % à des doses ? à 320 mg. L'incidence a plus que doublé pour des posologies plus élevées.

Dose journalière (mg)	Incidence des pro-arythmies sévères (torsades de pointe)	Nombre de patients (n)
1 – 80	0 %	(0/72)
81 – 160	0.5 %	(4/838)
161 – 320	1.8 %	(17/960)
321 – 480	4.5 %	(21/471)
481 – 640	4.6 %	(15/327)
> 640	6.8 %	(7/103)

Les patients qui présentent le risque le plus marqué de développer des effets pro-arythmiques graves sous sotalol (7 %) sont ceux qui ont une tachycardie ventriculaire soutenue et une insuffisance cardiaque. Une initiation du traitement à 80 mg et une adaptation posologique progressive permettent de réduire le risque de survenue d'effets pro-arythmiques.

Un allongement de QTc supérieur à 450 ms nécessite une surveillance étroite et une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Précautions d'emploi

Arrêt du traitement

Une hypersensibilité aux catécholamines est observée chez les patients ayant arrêté les bêta-bloquants. Des cas occasionnels d’exacerbations d’angor, d’arythmie et quelques cas d’infarctus du myocarde ont été rapportés après l’interruption brutale du traitement par un bêta-bloquant. Il est donc prudent de surveiller attentivement l’arrêt du traitement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique.

Si possible, le dosage doit être diminué progressivement sur une période de 1 à 2 semaines. L’arrêt brutal chez des patients présentant une arythmie peut démasquer une insuffisance coronaire latente.

Bradycardie

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée. La bradycardie majore le risque de survenue de torsades de pointes.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Etant donné son effet dromotrope négatif, le sotalol doit être administré avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Insuffisance cardiaque

Des précautions lors de l'initiation et de l'ajustement posologique avec le sotalol chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche contrôlés par un traitement (tel que inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique, digitalique, ...) doivent être prises. Le sotalol du fait de ses propriétés bêtabloquantes peut diminuer la contractilité myocardique et entraîner une décompensation brutale de l'insuffisance cardiaque sévère.

Infarctus du myocarde récent

Chez les patients en post-infarctus, avec dysfonction ventriculaire gauche, le bénéfice/risque d'un traitement par le sotalol doit être évalué. Si ce traitement s'avère nécessaire, l'initiation ainsi que l'adaptation posologique doivent être étroitement suivies. Le sotalol devra être évité chez les patients ayant une fraction d'éjection ? 40 % sans arythmie ventriculaire grave.

Perturbations électrolytiques

Le sotalol ne devra pas être utilisé chez les patients présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie avant correction préalable du déséquilibre. L'équilibre électrolytique et acido-basique sera particulièrement suivi chez les patients en cas de diarrhée sévère ou prolongée ou chez les sujets recevant un traitement hypokaliémiant ou hypomagnésémiant.

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou en cours de traitement désensibilisant, le sotalol, en raison de ses propriétés bêtabloquantes, peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Thyrotoxicose

Le sotalol, en raison de ses propriétés bêtabloquantes, est susceptible d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquant, l'indication mérite d'être pesée.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale.

Sujet diabétique

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'auto-surveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Changements électrocardiographiques

Un allongement de l'intervalle QTc (> 450 ms) nécessite une surveillance étroite et une réévaluation du rapport bénéfice / risque. Le risque de torsades de pointes est proportionnel au degré d'allongement du QT.

Anesthésie générale

Du fait de ses propriétés bêtabloquantes, le sotalol peut entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par le sotalol diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par le sotalol.

Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.

Dans certains cas, le traitement par le sotalol ne peut être interrompu.

Chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.

En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins.

L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Examens paracliniques :

Interaction avec des tests de laboratoire : la présence de sotalol dans l'urine peut provoquer une fausse élévation de la métanéphrine urinaire lors de la mesure par méthode photométrique. L'urine des patients susceptibles d'être atteints d'un phéochromocytome et qui sont traités par le sotalol, doit être analysée par chromatographie liquide haute performance avec phase d'extraction solide.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

De nombreux médicaments peuvent entrainer une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de la classe Ia, des béta-bloquants, de certains antiarythmiques de la classe III, de certains antagonistes du calcium, de la digoxine, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques . etc.

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

La torsade de pointes, trouble du rythme cardiaque grave, peut être provoquée par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine), de l'arsénieux, du crizotinib, du cotrimoxazole et des neuroleptiques.

A noter que le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes, suite à un arbitrage européen.

Associations contre-indiquées

+ Torsadogènes (sauf arsénieux, antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone, hydroxychloroquine) : amiodarone, citalopram, cocaïne, disopyramide, domperidone, dronedarone, erythromicine par voie IV, escitalopram, hydroquinidine, hydroxyzine, mequitazine, moxifloxacine, pipéraquine, quinidine, spiramycine, toremifene, vandétanib, vincamine par voie IV

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales.

Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique.

Surveillance clinique et ECG continu pendant 24 heures suivant la première dose.

+ Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphenazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Antagonistes des canaux calciques bradycardisants (diltiazem et vérapamil)

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, lumefantrine, pentamidine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Crizotinib

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique réguliers.

+ Délamanid

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique réguliers.

+ Hydroxychloroquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Sulfaméthoxazole / triméthoprime

Risque de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anesthésiques volatils halogénés (desflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, sevoflurane)

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques.

En règle générale, ne pas arrêter le sotalol et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal.

Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ Macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Propafénone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Autres bradycardisants (acebutolol, ambenonium, amiodarone, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, clonidine, crizotinib, digoxine, diltiazem, disopyramide, donepezil, dronedarone, esmolol, fampridines, fingolimod, galantamine, hydroquinidine, ivabradine, labetalol, levobunolol, mefloquine, metoprolol, midodrine, nadolol, nebivolol, neostigmine, pasiréotide, pilocarpine, pindolol, propanolol, pyridostigmine, quinidine, rivastigmine, tertatolol, thalidomide, timolol, vérapamil)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Antihypertenseurs centraux (clonidine, guanfacine, méthyldopa, moxonidine, rilmenidine)

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Surveillance clinique.

+ Hypokaliémiants (altizide, amphotéricine B (voie IV), bendroflumethiazide, betamethasone, bisacodyl, boldo, bourdaine, bumetanide, cascara, cascara sagrada, chlortalidone, cicletanine, clopamide, cortisone, cortivazol, dexamethasone, fludrocortisone, furosemide, hydrochlorothiazide, hydrocortisone, indapamide, methyclothiazide, methylprednisolone, piretanide, prednisolone, prednisone, reglisse, rhubarbe ricin, ricinus communis, sene, sene de l'inde, sodium (docusate de), sodium (picosulfate de), sodium (ricinoleate de), tetracosactide, triamcinolone)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide), glinides (nateglinide, repaglinide), gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)

Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.

Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.

+ Lidocaïne par voie IV

Augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant.

Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

+ Ondansétron

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Anagrélide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

Associations à prendre en compte

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (acéclofénac, acide méfénamique, acide niflumique, acide tiaprofénique, alminoprofene, célécoxib, dexlétoprofène trométamol, diclofénac, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, méloxicam, morniflumate, nabumétone, naproxène, nimésulide, parécoxib, piroxicam, piroxicam-bétadex, rofécoxib, sulindac, ténoxicam).

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens

+ Dihydropyridines (amlodipine, clévidipine, felodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, manidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nitrendipine)

Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Dipyridamole (voie IV)

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, terazosine)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Antihypertenseurs alphabloquants (doxazocine, prazosine, urapidil)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (alfuzosine, alimemazine, alizapride, amantadine, amisulpride, amitriptyline, amoxapine, apomorphine, aripiprazole, avanafil, baclofene, bromocriptine, chlorpromazine, clomipramine, clozapine, cyamemazine, dinitrate d'isosorbide, dosulepine, doxazosine, doxepine, droperidol, entacapone, flupentixol, fluphenazine, halopéridol, imipramine, isosorbide, levodopa,

levomepromazine, lévosimendan, lisuride, loxapine, maprotiline, metopimazine, molsidomine, nicorandil, olanzapine, oxomemazine, paliperidone, penfluridol, pergolide, périndopril, pimozide, pipamperone, pipotazine, piribedil, pramipexole, prazosine, promethazine, propericiazine, quétiapine, rasagiline, riociguat, risperidone, ropinirole, rotigotine, selegiline, sildenafil, silodosine, sulpiride, tadalafil, tamsulosine, terazosine, tiapride, tolcapone, trimipramine, trinitrine, vardenafil, vortioxetine, zuclopenthixol)

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Bêta-2 mimétiques (bambuterol, indacatérol, olodatérol, salbutamol, terbutaline, vilantérol)

Risque de moindre efficacité réciproque par antagonisme pharmacodynamique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence un effet tératogène.

Il a été montré que le sotalol traversait le placenta.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

D'autre part, chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une hypotension, une détresse respiratoire, ou une hypoglycémie ; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique 4.9), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. Cependant, en cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

Allaitement

Le sotalol est fortement excrété dans le lait (voir rubrique 5.2).

La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêta-bloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé au cours du traitement par sotalol. La décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement par sotalol sera prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents du sotalol viennent de ses propriétés bêtabloquantes. Ils sont habituellement de nature transitoire et nécessitent rarement l'interruption du traitement. Ils disparaissent habituellement avec une réduction de posologie. Les effets indésirables les plus graves sont ceux dus aux effets pro-arythmiques, comprenant notamment les torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Tableau résumant les effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, 1/100), rare (≥ 1/10000, 1 000), très rare (1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet(s) indésirable(s)**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Troubles du sommeil
	Fréquent	Dépression
		Anxiété
		Sautes d'humeur
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
		Vertiges
	Fréquent	Paresthésies
		Syncope
		Prodromes de syncope
		Dysgueusie
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Vision trouble
Affections cardiaques	Très fréquent	Bradycardie
		Douleur thoracique
		Palpitations

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Fréquent	Torsade de pointes	
	Insuffisance cardiaque	
	Hypotension	
	Arythmie	
Fréquence indéterminée	Bloc auriculoventriculaire	
	Angine de poitrine	
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
		Maladie vasculaire périphérique (syndrome de Raynaud, claudication intermittente)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissement
		Diarrhée
	Fréquent	Douleur abdominale
		Dyspepsie
		Nausées
		Flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
		Psoriasis
	Fréquence indéterminée	Alopécie
		Prurit
		Hyperhidrose

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Contractures musculaires
		Myalgie
		Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Oedème
	Fréquent	Asthénie
		Fièvre
		Fatigue
Conditions socio-environnementales	Fréquent	Déficience auditive
Investigations	Très fréquent	Electrocardiogramme anormal

Au plan biologique

On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Le surdosage accidentel ou intentionnel avec le sotalol a rarement été cause de décès. La réduction des taux plasmatiques de sotalol obtenue par hémodialyse est importante.

Les signes les plus courants notés en cas de surdosage sont les suivants : bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme, hypoglycémie, convulsions (y compris les convulsions hypoglycémiques).

En cas de surdosage massif intentionnel (2 à 16 g) les symptômes suivants ont été rapportés : hypotension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, complexes d'extrasystoles, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes.

En cas de :

- Bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration d'atropine 0,5 à 2 mg par voie IV, de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable, suivis si nécessaire d'isoprénaline 25 ?g en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 ?g/kg/min ;

- bloc auriculo-ventriculaire de 2ème ou 3ème degré : traitement par entraînement électrosystolique ;

- bronchospasme : traitement par théophylline ou aérosol bêta2-stimulant ;

- torsades de pointes : traitement par choc électrique externe, entraînement électrosystolique et/ou sulfate de magnésium.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par sotalol :

- Glucagon sur la base de 0,3 mg/kg ;

- Hospitalisation en soins intensifs ;

- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée (voir rubrique 4.6).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BETA-BLOQUANT NON SELECTIF, Code ATC : C07AA07.

(C : SYSTEME CARDIOVASCULAIRE)

Mécanisme d'action

Le sotalol est un anti-arythmique possédant à la fois des propriétés de classe II (bêta-bloquant non sélectif dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque et d'effet stabilisant de membrane) et des propriétés de classe III (prolongation de la durée des potentiels d'action cardiaques).

Effets pharmacodynamiques

Electrophysiologie

Le sotalol ralentit la fréquence cardiaque, la vitesse de conduction auriculo -ventriculaire (allongement de l'intervalle PR), augmente la période réfractaire de la jonction auriculo - ventriculaire, prolonge l'intervalle QT et QTc, sans modifier la dépolarisation ventriculaire (absence de modification significative de la durée de QRS). Il prolonge la durée des périodes réfractaires auriculaires, ventriculaires et celles des voies accessoires (dans le sens antérograde et rétrograde).

Hémodynamique

Du fait de ses propriétés bêtabloquantes le sotalol diminue la force de contraction cardiaque. Ses propriétés de classe III à l'inverse entraînent un effet inotrope positif. Bien que le sotalol soit habituellement bien toléré d'un point de vue hémodynamique, la prudence s'impose en cas de fonction ventriculaire altérée.

Comme tous les bêta-bloquants, le sotalol entraîne une baisse des pressions systolique et diastolique de l'hypertendu.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans une étude (ESVEM), l'objectif était de comparer le choix d'un traitement antiarythmique (sotalol, procaïnamide, quinidine, mexilétine, propafénone, imipramine et pirménol) guidé par la stimulation ventriculaire programmée (SVP) ou le Holter ECG chez 486 patients ayant des antécédents de tachycardie ventriculaire (TV) soutenue ou fibrillation ventriculaire (FV). Ces épisodes de TV soutenue et FV devaient être inductibles à la SVP et les patients devaient avoir au moins 10 extrasystoles ventriculaires par heure documentées par Holter ECG.

Parmi les 296 patients ayant une réponse positive en aiguë à l'un des 7 anti-arythmiques et recevant cette thérapeutique au long cours, les patients traités par sotalol ont par rapport aux autres médicaments le taux de mortalité à 2 ans le plus bas (13 % vs 22 %), le taux de récidive à 2 ans des TV le plus bas (30 % vs 60 %) et le taux d'arrêt de traitement le plus faible (38 % vs 75-80 %).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2,5 à 4 heures après l'administration orale et l'état d'équilibre plasmatique est atteint en 2 à 3 jours. La biodisponibilité est supérieure à 90 % et montre peu de variations interindividuelles. On note une bonne corrélation entre la dose administrée et les taux plasmatiques. La biodisponibilité est réduite de 20 % environ lorsque le produit est administré avec un repas.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 1,2 à 2,4 l/kg. Le taux de liaison aux protéines est négligeable, facilitant la diffusion tissulaire du sotalol. Le sotalol passe faiblement la barrière hématoencéphalique (concentration cérébrospinale 10 % des concentrations plasmatiques).

Biotransformation

Le sotalol n'est pas métabolisé.

Demi-vie plasmatique

10 à 20 heures chez un sujet à fonction rénale normale.

Elimination

Le sotalol est éliminé par le rein. 80 à 90 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée.

Un ajustement posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

L'âge ne modifie pas de façon significative les paramètres pharmacocinétiques bien que l'altération de la fonction rénale chez les personnes âgées puisse diminuer le taux d'élimination

favorisant ainsi une accumulation croissante du sotalol.

Passage placentaire

Le sotalol passe la barrière placentaire. Le rapport concentration sang du cordon/sang maternel est de 1,05/1.

L'excrétion dans le lait maternel est importante. Le rapport concentration dans le lait/concentration plasmatique est de 5/1.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
ZIEGELHOF 24
17489 GREIFSWALD
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 318 158 0 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I