

### **1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sotalol HCl Hyloris 40 mg/4 ml, oplossing voor injectie

#### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een ampul met 4 ml injectievloeistof bevat 40 mg sotalol hydrochloride, overeenkomend met 35,3 mg sotalol.

Sotalol HCl Hyloris 40 mg/4 ml oplossing voor injectie bevat 9 mg natrium per ampul (4ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie

Sotalol HCl Hyloris 40 mg/4 ml oplossing voor injectie is een heldere, kleurloze oplossing. De pH van de oplossing is tussen 4,0 en 6,0. De osmolaliteit is ongeveer 310 mOsmol/L.

#### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

##### **4.1 Therapeutische indicaties**

Intraveneuze toediening van Sotalol HCl Hyloris 40 mg/4 ml oplossing voor injectie is bestemd voor:

- Beëindiging van acute ventriculaire aritmieën, waaronder levensbedreigende ventriculaire tachyarritmieën, symptomatische niet-aanhoudende ventriculaire tachyarritmieën.
- Tijdelijke substitutie bij patiënten die niet in staat zijn het geneesmiddel via orale weg in te nemen.

##### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

###### Dosering

Voor het starten of wijzigen van een behandeling met sotalol moeten een ECG-controle en een controle van de nierfunctie en elektrolyten balans uitgevoerd worden. De behandeling zal steeds in een ziekenhuis gestart en gemonitord worden.

Tijdens de behandeling moeten regelmatig ECG controles uitgevoerd worden. Bij verslechtering van ECG parameters zoals het QRS- of QT-interval (verlenging met meer dan 25%), het PQ-interval (verlenging met meer dan 50%) of bij toename of verergering van de hartritme stoornissen moet de behandeling heroverwogen worden.

Voor de behandeling van acute aritmieën wordt een intraveneuze dosering van 20 tot 120 mg (0,5 tot 1,5 mg/kg) aanbevolen. Op geleide van de hartslag moet de dosis langzaam gedurende een periode van 10 minuten intraveneus worden toegediend. De in de eerste 10 minuten toegediende totale dosis kan na 6 uur herhaald worden.

Bij patiënten met een verhoogd risico, zoals na een acuut myocardinfarct, wordt hemodynamische en ECG monitoring aanbevolen.

Voor een tijdelijke substitutie bij patiënten die niet in staat zijn het geneesmiddel via orale weg in te nemen kan voor een intraveneuze toediening van 0,2 tot 0,5 mg/kg/uur tot een maximum van 640 mg per dag gekozen worden.

#### *Dosering bij patiënten met een nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient de dosering bij herhaalde toediening aangepast te worden. Op basis van de renale klaring en rekening houdend met de hartslag (mag niet onder 50 slagen/min. komen) en het klinische effect dient de dosering volgens de tabel aangepast te worden:

<i>Creatinineklaring (ml/min)</i>	<i>Aanbevolen dosis</i>
> 60	normale dosis
30 – 60	halve dosis
10 – 30	kwart dosis
< 10	gebruik vermijden

Cockcroft & Gault formule:

Mannen:  $\frac{(140\text{-leeftijd}) \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}}$

Vrouwen: idem x 0,85

Als serum creatinine wordt uitgedrukt in  $\mu\text{mol/l}$ , dient de waarde gedeeld te worden door 88,4 (1 mg/dl = 88,4  $\mu\text{mol/l}$ ).

#### *Dosering bij patiënten met een gestoorde leverfunctie*

Er is geen aanpassing van de dosering nodig

#### *Ouderen*

Een verminderde nierfunctie veroorzaakt door de hogere leeftijd kan een reden zijn om de dosering aan te passen (zie ook “Dosering bij patiënten met een nierinsufficiëntie”).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van sotalol bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2.

Toepassing en wijzing van de dosering steeds onder medisch toezicht en bij voorkeur in een ziekenhuis.

#### Wijze van toediening

Intraveneuze toediening.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen of voor sulfonamiden
- lange QT-syndromen (congenitaal of verworven)
- ‘torsades de pointes’
- ongecontroleerde hartinsufficiëntie
- cardiogene shock
- 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> graads atrioventriculair block, tenzij een functionerende pacemaker aanwezig is
- sick sinus syndroom (waaronder sino-atriaal block), tenzij een functionerende pacemaker aanwezig is
- bradycardie (< 50 slagen/ minuut)
- bronchiaal astma en chronische obstructieve luchtweg ziekte
- fenomeen van Raynaud en perifere arteriële stoornissen
- onbehandeld feochromocytoom
- arteriële hypotensie (behalve ten gevolge van aritmie)
- anesthesie die myocardiale depressie veroorzaakt
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 10 ml/min)
- metabole acidose
- in combinatie met geneesmiddelen die ‘torsades de pointes’ veroorzaken:
  - klasse Ia anti-aritmica (kinidine, disopyramide)
  - andere klasse III anti-aritmica (amiodaron, ibutilide)
  - verschillende neuroleptica (chloorpromazine, levomepromazine, sulpiride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
  - andere actieve bestanddelen zoals bijvoorbeeld erythromycine IV, mizolastine, moxifloxacin (zie rubriek 4.5)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Waarschuwingen**

Onderbreek de behandeling nooit plotseling bij patiënten met angina pectoris: dit kan ernstige aritmieën, hartinfarct en plotselinge dood veroorzaken of kan latente coronaire hartziekte aan de oppervlakte laten komen. Het wordt aanbevolen om patiënten te controleren, vooral degene die lijden aan een ischemische hartziekte, en de dosering geleidelijk over een periode van 1-2 weken te laten afnemen.

*De meest ernstige bijwerking van anti-aritmische middelen is verergering van bestaande of de provocatie van nieuwe aritmieën. Middelen die het QT-interval verlengen, waaronder sotalol, kunnen ‘torsades de pointes’ veroorzaken.*

Er zijn factoren die dit effect kunnen bevorderen:

- spontaan lang QT interval (> 450 ms) voor behandeling
- bradycardie (< 60 slagen per minuut)
- hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (met name bij gelijktijdig gebruik van proximaal werkende diuretica)
- hoge serumspiegels van sotalol, hetzij door overdosering, hetzij door ophoping bij patiënten met nierinsufficiëntie
- in combinatie met andere producten die ‘torsades de pointes’ bevorderen (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.5)
- ernstige ventriculaire aritmieën
- vrouwen lijken een verhoogd risico op ‘torsades de pointes’ te hebben.

De incidentie van ‘torsades de pointes’ is dosis afhankelijk. Pro-aritmieën treden vaker op in de eerste week van de behandeling of bij een dosisverhoging. Ze kunnen echter ook na een langere periode van behandeling optreden, zelfs als de dosering nooit is veranderd. Het kan symptomatisch zijn (syncopes), spontaan verdwijnen of, in zeldzamere gevallen, overgaan in ventrikel fibrilleren. Tijdens klinische studies bij patiënten met ventriculaire aritmieën, die een levensbedreigend risico hadden (aanhoudende ventriculaire tachycardieën of ventrikel fibrilleren), was de incidentie van ernstige pro-aritmieën (‘torsade de pointes’ of nieuwe ventriculaire tachycardieën of ventrikel fibrilleren) minder dan 2% bij doses ≤ 320 mg. De incidentie was meer dan verdubbeld bij hogere doses.

Het grootste risico op ernstige pro-aritmische effecten met sotalol (7%) treedt op bij patiënten met aanhoudende ventriculaire tachycardie en hartinsufficiëntie. De kans op pro-aritmieën kan worden verlaagd door de behandeling te starten met 80 mg en vervolgens de dosering geleidelijk te verhogen.

Gedurende de behandeling moet de patiënt regelmatig gemonitord worden en moeten er regelmatig ECG controles uitgevoerd worden. Als de ECG parameters gaan afwijken (d.w.z. ≥ 25% verlenging van het QRS of QT interval, ≥ 50% verlenging van het PQ interval of als het QTc interval de 480 ms overschrijdt) of als de frequentie en ernst van de aritmieën toeneemt, moet een herevaluatie van de baat/risico verhouding overwogen worden.

### **Voorzorgen bij gebruik**

#### *Bradycardie*

Wanneer de hartslag in rust beneden de 50-55 slagen per minuut komt en de patiënt met bradycardie geassocieerde symptomen vertoont, moet de dosering worden verlaagd.

Bradycardie verhoogt de kans op ‘torsades de pointes’.

#### *Eerstegraads atrioventriculair hartblok*

Vanwege zijn negatief dromotrope werking, moet sotalol met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een eerstegraads atrioventriculair hartblok.

#### *Hartinsufficiëntie*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met linkerventrikel dysfunctie, die reeds onder controle is (door b.v. angiotensine convertend enzym remmers, diuretica, hartglycosiden) wanneer met de behandeling wordt begonnen of bij aanpassing van de dosering. Vanwege zijn bèta-blokkerende werking, kan sotalol de myocardiële contractiliteit verder doen afnemen en een plotse decompensatie van ernstige hartinsufficiëntie uitlokken.

#### *Recent myocard infarct*

De baat/risico verhouding van de behandeling met sotalol dient geëvalueerd te worden bij post-infarct patiënten met linkerventrikel dysfunctie. Als behandeling noodzakelijk wordt geacht, moeten het opstarten van de behandeling en de daaropvolgende dosis aanpassingen zorgvuldig gecontroleerd worden. Sotalol dient vermeden te worden bij patiënten met een linker ventrikel ejectie fractie  $\leq 40\%$  zonder ernstige ventriculaire aritmieën.

#### *Elektrolyt stoornissen*

Sotalol mag niet gebruikt worden bij patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie voordat het tekort aan deze elektrolyten gecorrigeerd is. De elektrolytenbalans en het zuur-base-evenwicht moeten nauwgezet gevolgd worden bij patiënten met ernstige of langdurige diarree of bij mensen die een kalium- en/of magnesiumsparende behandeling krijgen.

#### *Anafylaxie*

Vanwege zijn bèta-blokkerende eigenschappen, kan sotalol anafylactische reacties verergeren en bij patiënten die vatbaar zijn voor ernstige anafylactische reacties een resistentie veroorzaken voor behandeling met de gebruikelijke doses adrenaline. Dit geldt ongeacht de aard van deze reacties en vooral als ze het gevolg zijn van joodhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.5) of plaatsvinden gedurende desensitisatie behandeling.

#### *Thyreotoxicose*

Bèta-blokkade kan bepaalde klinische tekenen (b.v. tachycardie) van hyperthyreoïdie maskeren. Patiënten die mogelijk thyreotoxicose ontwikkelen dienen zorgvuldig bewaakt te worden en abrupt staken van de behandeling dient vermeden te worden, aangezien dit een versterking van de symptomen van hyperthyreoïdie, waaronder thyreotoxische crisis, tot gevolg kan hebben.

#### *Psoriasis*

Aangezien exacerbatie van psoriasis is gemeld bij gebruik van bèta-blokkers, moet de indicatie hiertegen afgewogen worden.

#### *Geriatrische patiënten*

De contra-indicaties moeten strikt in acht genomen worden. Men moet proberen om de behandeling op te starten met een lage dosis en zorgvuldig te monitoren (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, moet de dosis aangepast worden aan de nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### *Diabetes mellitus*

Informeer de patiënt en moedig zelfcontroles van de bloed glucosespiegel aan bij het begin van de behandeling. De verschijnselen van hypoglykemie kunnen gemaskeerd zijn, in het bijzonder tachycardie, palpitaties en zweten.

#### *Elektrocardiografische veranderingen*

Strikte monitoring en herevaluatie van de baat/risico verhouding zijn vereist als er een extreme verlenging van het QTc interval (>480 ms) wordt waargenomen. De kans op torsades de pointes is evenredig met de graad van verlenging van het QT interval.

#### *Algemene anesthesie*

Vanwege zijn bèta-blokkerende eigenschappen, kan sotalol reflex tachycardie verminderen en de kans op hypotensie verhogen. De anesthesist moet op de hoogte gebracht worden dat de patiënt behandeld wordt met sotalol.

Als het nodig is de behandeling te staken, wordt een termijn van 48 uur als voldoende gezien om de gevoeligheid voor de catecholamines weer te ontwikkelen. In sommige gevallen, kan de behandeling met sotalol niet stopgezet worden.

Bij patiënten die lijden aan ischemische of coronaire hartziekte is het beter om de behandeling voort te zetten tot aan de interventie, vanwege het risico dat gepaard gaat met een plotse stopzetting van de bèta-blokkers.

In dringende gevallen of als het onmogelijk is om de behandeling stop te zetten, moet de patiënt beschermd worden tegen de vagale overheersing door naar behoefte atropine pre - medicatie te geven. De gebruikte anesthetica dienen een minimale myocard onderdrukkende werking te hebben, en elk bloedverlies dient gecompenseerd te worden.

#### *Combinaties die niet zijn aanbevolen*

Sotalol wordt in het algemeen niet aanbevolen in combinatie met halofantrine, pentamidine of methadon (zie rubriek 4.5).

Sotalol is ook niet aanbevolen in combinatie met medicijnen die hypertensie kunnen induceren (bv. MAO remmers).

#### *Prinzmetal angina pectoris*

Sotalol moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met Prinzmetal angina pectoris.

#### *Sotalol HCl Hyloris 40 mg/4 ml bevat natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per ampul, d.w.z. dat het in essentie "natriumvrij" is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De bijzondere eigenschappen van sotalol kunnen aanleiding geven tot ernstige aritmieën (torsades de pointes), vooral bij mensen met hypokaliëmie. Wat de interacties met andere geneesmiddelen betreft, moet sotalol beschouwd worden als een anti-aritmicum. De

combinatie met andere dergelijke geneesmiddelen is daarom uiterst kritisch, zo niet gecontra-indiceerd, en vereist een zorgvuldige klinische en ECG monitoring.

*Gecontraïndiceerde combinaties*

- Geneesmiddelen die torsades de pointes veroorzaken: klasse Ia anti-aritmica (kinidine, disopyramide) en klasse III anti-aritmica (amiodarone, ibutilide), bepaalde neuroleptica (chloorpromazine, levomepromazine, sulpiride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol), erythromycine IV, mizolastine, moxifloxacin.  
Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, in het bijzonder torsades de pointes.

*Combinaties die niet aanbevolen worden*

- Halofantrine, pentamidine, methadon: verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, in het bijzonder torsades de pointes.
- Indien mogelijk, moet het geneesmiddel dat torsades de pointes veroorzaakt, stopgezet worden, tenzij het een middel tegen infecties is. Als de combinatie onvermijdelijk is, moet het QT interval van tevoren gemeten worden en moet het ECG gecontroleerd worden.
- Diltiazem, verapamil: net als bij andere bètablokkers kunnen regulatiestoornissen (overmatige bradycardie, sinoatriaal blok), sinoatriale en atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartfalen (synergistisch effect) optreden. Dergelijke combinaties mogen slechts gebruikt worden mits zorgvuldige klinische en eeg-monitoring plaats vinden, vooral bij ouderen en in het begin van de behandeling.

*Combinaties die bijzondere voorzorgen vereisen*

- Hypokaliëmie geneesmiddelen (kaliumsparende diuretica, stimulerende laxantia, glucocorticoiden, tetracosactide, amfotericine B (IV)): verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, in het bijzonder torsades de pointes. Elke daling van de kaliumspiegels moet gecorrigeerd worden voordat het geneesmiddel wordt toegediend. Klinische, elektrolytische en ECG monitoring is noodzakelijk.
- Geneesmiddelen met een negatief chronotroop effect (centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine, guanfacine, alfa-methyldopa; digitalis glycosiden inclusief digoxine: klasse Ic anti-aritmica, mefloquine, cholinesterase remmers gebruikt bij de ziekte van Alzheimer bv. donepezil, rivastigmine, galantamine, neostigmine, pyridostigmine; pilocarpine, andere bètablokkers). Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, in het bijzonder torsades de pointes, als gevolg van de torsades de pointes-inducerende eigenschappen van sotalol. Klinische en ECG monitoring is vereist. Bijkomend kan bij centraal werkende antihypertensiva rebound hypertensie optreden als deze te snel worden gestopt.
- Vluchtige halogeen anesthetica: Sotalol vermindert de compensatoire cardiovasculaire respons (bèta-agonisten kunnen gebruikt worden tijdens de operatie om de bètablokkade te overwinnen). Over het algemeen, dient sotalol niet stopgezet te worden, en mag het nooit plotseling stopgezet worden. De anesthesist moet ervan op de hoogte gebracht worden dat de patiënt behandeld wordt met sotalol.
- Insuline, hypoglykemische sulfonamiden: Alle bètablokkers kunnen bepaalde symptomen van hypoglykemie maskeren: palpitaties en tachycardie. De meeste niet-cardioselectieve bètablokkers verhogen de incidentie en de ernst van hypoglykemie.

Informeer de patiënt en wijs hem erop regelmatig zijn bloed glucosespiegels te controleren, vooral in het begin van de behandeling.

- Propafenon: Stoornissen in de contractiliteit, het automatisme en de geleiding (remming van de compensatoire sympatische mechanismen). Klinische en ECG monitoring is vereist.
- Baclofen: Verhoogd antihypertensief effect. De bloeddruk moet gecontroleerd worden en de antihypertensieve dosering moet, indien nodig, aangepast worden.
- Lidocaïne (intraveneus toegediend): Verhoogde plasmaspiegels van lidocaïne, met mogelijke bijwerkingen op het hart en neurologische bijwerkingen (verminderde hepatische klaring van lidocaïne). Klinische en ECG-monitoring zijn vereist.

*Combinaties die in overweging genomen moeten worden*

- NSAID's (afgeleid van indomethacine): Verminderd antihypertensief effect (NSAID's remmen de vasodilaterende prostaglandines; pyrazol NSAID's veroorzaken water- en natrium retentie).
- Imipramine antidepressiva (tricyclische antidepressiva), fenothiazine neuroleptica, amifostine: Verhoogd antihypertensief effect en risico op orthostatische hypotensie (additief effect).
- Calciumkanaalblokkerende werkzame stoffen (dihydropyridines): hypotensie, hartinsufficiëntie bij patiënten met latente of ongecontroleerde hartinsufficiëntie (negatief inotroop effect van de dihydropyridines (in vitro), dat meer of minder uitgesproken is afhankelijk van het product, en neiging om het negatief inotroop effect van sotalol te versterken). De aanwezigheid van sotalol kan ook de sympatische reflex reactie minimaliseren die optreedt als gevolg van een extreme hemodynamische weerslag.
- Dipyridamol (intraveneus toegediend): Verhoogd antihypertensief effect.

*Interacties met laboratoriumtesten*

De aanwezigheid van sotalol in de urine kan aanleiding geven tot een valse stijging van het urinair metanefrine, wanneer het gemeten wordt met een fotometrische methode. De urine van patiënten, behandeld met sotalol, die vermoedelijk lijden aan een feochromocytoom, moet geanalyseerd worden met HPLC met vaste fase extractie.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

*Zwangerschap*

Er zijn geen goed gecontroleerde studies gedaan naar het gebruik van sotalol in zwangere vrouwen. Dierstudies met sotalol hebben geen teratogene of andere schadelijke effecten op de foetus aangetoond na gebruik van sotalol in therapeutische doseringen. Het is aangetoond dat sotalol de placenta passeert.

Bij neonaten waarvan de moeder behandeld wordt met sotalol, kan de bètablokkerende werking van het geneesmiddel nog enkele dagen na de geboorte aanwezig blijven. Dit kan zich uiten in de vorm van bradycardie, hypotensie, ademhalingsproblemen of hypoglykemie. Sotalol HCl Hyloris dient alleen gebruikt te worden tijdens de zwangerschap indien strikt noodzakelijk. Als het niet mogelijk is de sotalol behandeling van de moeder 2-3 dagen voor



de geboorte te stoppen, moet de neonaat gedurende 48-72 uur na de bevalling zorgvuldig gemonitord worden.

#### *Borstvoeding*

Sotalol wordt in relatief grote hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Gedurende de sotalol behandeling wordt het geven van borstvoeding daarom afgeraden. Indien zuigelingen toch borstvoeding krijgen, moet er gecontroleerd worden op tekenen van  $\beta$ -blokkade (sedatie, bradycardie, hypotensie, ademhalingsproblemen, moeilijkheden met drinken).

#### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens over effecten op de vruchtbaarheid bij de mens. In ratten had sotalol geen effecten op de vruchtbaarheid.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Sotalol kan individuele reacties zodanig beïnvloeden dat het vermogen deel te nemen aan het verkeer of machines te bedienen of te werken zonder geschikte veiligheidsmaatregelen verminderd kan zijn.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### *Klinisch*

De meest frequente bijwerkingen van sotalol zijn te wijten aan zijn bètablokkerende eigenschappen. Ze zijn gewoonlijk voorbijgaand van aard en verdwijnen gewoonlijk als de dosering verlaagd wordt. De meest ernstige bijwerkingen zijn bijwerkingen die te wijten zijn aan pro-aritmie, waaronder torsades de pointes (zie rubriek 4.4).

De frequentie wordt gedefinieerd met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), zeer zelden ( $<1/10000$ ), niet bekend (op basis van de beschikbare gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld).

De volgende bijwerkingen komen voor:

#### *Psychische stoornissen:*

Vaak: depressie, slaapstoornissen, stemmingswisselingen, angst, syncope, presyncope.

#### *Zenuwstelselaandoeningen:*

Vaak: duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, hoofdpijn, paresthesie, smaakafwijkingen.

#### *Oogaandoeningen:*

Vaak: visuele problemen.

#### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:*

Vaak: problemen bij het horen.

#### *Hartaandoeningen:*

Vaak: bradycardie, hartkloppingen, pro-aritmie, hartfalen.

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen:*

Vaak: hypotensie.

Niet bekend: Trombocytopenie

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: dyspneu.

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Vaak: misselijkheid/braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Vaak: huiduitslag

Niet bekend: Alopecia, hyperhidrose

*Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:*

Vaak: krampen.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*

Vaak: seksuele disfunctie.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Vaak: koorts, vermoeidheid, asthenie, oedeem, pijn op de borst.

*Onderzoeken*

Vaak: elektrocardiogram abnormaal.

Onderstaande tabel vermeld de meest voorkomende bijwerkingen die tot staking van de behandeling met sotalol hebben geleid in studies bij patiënten met hartritmestoornissen:

Vermoeidheid	4%
Bradycardie (<50 bpm)	3%
Dyspnoe	3%
Proarrhythmia	2%
Asthenie	2%
Duizeligheid	2%

Het hebben van koude en cyanotische extremiteiten, het fenomeen van Raynaud, verhoging van bestaande claudicatio intermittens en droge ogen zijn gezien in combinatie met andere bèta-blokkers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle

---

vermoedelijke bijwerkingen te melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### **4.9 Overdosering**

Accidentele of opzettelijke overdosering met sotalol zijn zelden lethaal gebleken. Hemodialyse zorgt voor een aanzienlijke verlaging van de plasmaspiegels.

De meest bekende verschijnselen van overdosering zijn: bradycardie, congestieve hartinsufficiëntie, hypotensie, bronchospasmen of hypoglykemie.

In geval van opzettelijke extreme overdosering (2-16 g) met sotalol, werden de volgende symptomen vermeld: hypotensie, bradycardie, atrioventriculair blok, verlenging van het QT interval, premature ventriculaire complexen, ventriculaire tachycardie, torsades de pointes.

In geval van:

- bradycardie of extreme bloeddrukdaling, moet 0.5-2 mg atropine IV en 1 mg glucagon toegediend worden, indien nodig gevolgd door een langzame injectie van 25 microgram isoprenaline of 2,5-10 microgram/kg/min dobutamine. Zo nodig kunnen verdere doses van glucagon worden toegediend;
- 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup> graads atrioventriculair blok: behandeling met elektrosystolische stimulatie;
- bronchospasmen: behandeling met theofylline of een  $\beta_2$ -agonist aërosol.
- torsades de pointes: cardioversie, elektrosystolische stimulatie en/of magnesium sulfaat.

In geval van hartdecompensatie bij neonaten, waarvan de moeder behandeld werd met sotalol:

- 0.3 mg/kg glucagon;
- hospitalisatie in intensive care;
- isoprenaline en dobutamine: aangezien de doseringen meestal hoog zijn en de behandeling langdurig is, is een gespecialiseerde controle vereist (zie rubriek 4.6).

Overdosering gaat gepaard met een risico op ernstige ventriculaire aritmieën (torsades de pointes).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: niet selectieve bètablokker.  
ATC-code: C07AA07.

D, L-Sotalol hydrochloride is een hydrofiel anti-aritmicum met zowel klasse II-eigenschappen (niet selectieve bètablokker, zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit of membraanstabilerend effect) als klasse III-eigenschappen (verlenging van de duur van de cardiale actiepotentiaal). De d- en l-isomeer van sotalol hebben een gelijkwaardige Klasse III anti-aritmische activiteit, in tegenstelling tot de  $\beta$ -blokkerende eigenschappen die vrijwel geheel door de l-isomeer veroorzaakt worden.

Sotalol heeft op grond van  $\beta$ -blokkade (Vaughan Williams Klasse II) en door verbreding van de actiepotentiaal (Vaughan Williams Klasse III) anti-aritmische eigenschappen. Sotalol heeft geen bekend effect op de snelheid waarmee de actiepotentiaal zich ontwikkelt en heeft daardoor geen effect op de depolarisatiefase. Sotalol verbreedt de actiepotentiaal in alle weefsels van het hart door vertraging van de repolarisatiefase. De voornaamste effecten zijn verlenging van de effectieve refractaire periode in atrium, ventrikel en accessoire banen.

De klasse II en III eigenschappen kunnen op het oppervlakte ECG worden gezien als verlenging van de PR-, QT- en QTc- (QT gecorrigeerd voor de hartfrequentie) intervallen, zonder significante verandering van de QRS-duur.

De bètablokkade veroorzaakt een verlaging van de hartfrequentie (negatief chronotroop effect) en een bescheiden verlaging van de contractiekracht (negatief inotroop effect). Deze cardiale verschijnselen verlagen de myocardiale zuurstofconsumptie en hartarbeid. Evenals andere bètablokkers, remt sotalol de renine-vrijzetting. Het renine-remmend effect van sotalol is zowel in rust als gedurende inspanning significant. Bij hypertensieve patiënten veroorzaakt sotalol, evenals andere bètablokkers, een geleidelijke maar significante verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Distributie*

Het schijnbare distributievolume is 1.2 tot 2.4 l/kg. De proteïnebinding is verwaarloosbaar, wat de weefseldiffusie van sotalol bevordert. De penetratie door de bloed-hersenbarrière is laag (concentratie in het cerebrospinaal vocht < 10% van de plasmaconcentratie).

### *Biotransformatie*

Sotalol wordt niet gemetaboliseerd.

### *Eliminatie*

Sotalol wordt geëlimineerd via de nieren. Tachtig tot 90% van de toegediende dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De plasma halfwaardetijd bij een normale nierfunctie is 10 tot 20 uur.

### *Passage door de placenta*

Sotalol passeert de placenta. De verhouding van de concentratie navelstrengbloed versus bloed van de moeder is 1.05/1. De excretie in de moedermelk is hoog. De concentratieverhouding van melk versus plasma is 5/1.

### *Speciale populaties*

#### *Patiënten met een nierinsufficiëntie*

Verminderde nierfunctie vermindert de clearance van sotalol aanzienlijk en doet de halfwaardetijd toenemen, waardoor de accumulatie van sotalol bevordert wordt.

Bij patienten met een creatinine clearance tussen de 30-80 mL/min, 10-30 mL/min en onder 10 mL/min neemt de clearance van sotalol af met respectievelijk ca. 60%, 85% en 95% ten opzichte van patiënten met normale renale functie. De corresponderende halfwaardetijd voor de genoemde groepen ligt respectievelijk rond de 25, 65 en 100 uur.

Een dosisaanpassing is noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Leeftijd heeft geen significante invloed op de farmacokinetische parameters, hoewel de verstoring van de nierfunctie bij bejaarden de eliminatie kan verminderen.

#### *Pediatrische patiënten*

Verschillende studies gebaseerd op populatie farmacokinetiek en farmacodynamiek suggereren een vergelijkbare farmacokinetiek, farmacodynamiek en blootstelling-response relatie van sotalol voor kinderen van 2 tot 18 jaar als die van volwassenen. Blootstelling is sterk gerelateerd aan grootte en gewicht van de kinderen, met een kleine bijdrage van leeftijd.

Dit leidt tot de volgende dosering:

Kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar: 0,4 mg/kg drie maal daags of 1,2 mg/kg per dag op geleide van de klinische effecten (regelmatig ECG controles, zie rubriek 4.2). Indien nodig geleidelijk te verhogen tot 1,65 mg/kg drie maal daags of 5 mg/kg per dag op geleide van de klinische effecten.

Aangezien sotalol voornamelijk via de nieren wordt geëlimineerd en de nieren van kinderen jonger dan 2 jaar nog in ontwikkeling zijn hebben deze kinderen een hogere blootstelling dan kinderen van 2 tot 18 jaar. Voor kinderen van 2 jaar en jonger wordt op individuele basis een aangepaste dosering gebruikt.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische data tonen op basis van conventionele studies op het gebied van farmacologische veiligheid, toxiciteit bij herhaalde dosis, genotoxiciteit en carcinogeniteit, geen specifiek gevaar voor mensen.

Reproductie toxiciteitstudies bij ratten en konijnen geven geen bewijs voor een teratogeen effect van sotalol. Bij doseringen boven de therapeutische dosis voor mensen, treedt embryonale mortaliteit op in konijnen, en resorpties in ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Azijnzuur  
Natriumhydroxide (voor instellen pH)  
Water voor injecties.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type I glas ampullen.

Verpakkingsgrootte: 5 ampullen met elk 4 ml (= 40 mg sotalol hydrochloride) oplossing voor injectie.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hyloris S.A  
Boulevard Patience et Beaujonc N°3/1  
4000 Liège, België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 117148

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 2016

Datum van de laatste verlenging: 2 juni 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 17 januari 2025