

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sotalol HCl Sandoz 80 mg, tabletten.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sotalol HCl Sandoz 80 mg, tabletten:

Elke tablet bevat 80 mg sotalolhydrochloride.

*Hulpstoffen met bekend effect:*

Elke tablet bevat 26,75 mg lactose (als monohydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Sotalol HCl Sandoz 80 mg, tabletten:

Witte, ronde, biconvexe tabletten met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie "SOT" aan andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Orale toediening van Sotalol HCl Sandoz is bestemd voor:

Ventriculaire aritmieën

- Behandeling van levensbedreigende ventriculaire tachyritmieën.
- Behandeling van symptomatische niet-aanhoudende ventriculaire tachyritmieën.

Supraventriculaire aritmieën

- Profylaxe van paroxysmale atrium-tachycardie, paroxysmaal atriumfibrilleren, paroxysmale AV-knoop 're-entry' tachycardie, paroxysmale A-V 're-entry' tachycardie via accessoire banen en paroxysmale supraventriculaire tachycardie na hartchirurgie.
- Handhaving van het normale sinusritme na conversie van atriumfibrilleren of atriumflutter.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Het begin van de behandeling of verandering van de dosering met Sotalol HCl Sandoz dient plaats te hebben na medische evaluatie waarbij ECG-controle met meting van het gecorrigeerde QT-interval, en bepaling van de nierfunctie, electrolytbalans en co-medicatie zijn inbegrepen (zie rubriek 4.4).

Net als bij andere anti-aritmica dient de behandeling van patiënten met aanhoudende ventriculaire tachyaritmieën te worden begonnen in een ziekenhuis met de mogelijkheid het hartritme te registreren en te bewaken. Hetzelfde geldt indien de dosering verhoogd wordt. De dosering dient individueel bepaald te worden en dient gebaseerd te worden op de reactie van de patiënt. Wanneer pro-aritmie optreedt, gebeurt dit vooral bij het begin van de behandeling of na dosisverhoging.

In verband met de  $\beta$ -blokkerende eigenschappen dient de behandeling met Sotalol HCl Sandoz niet abrupt te worden gestaakt, vooral niet bij patiënten met ischemische hartziekten (angina pectoris, recent acuut myocardinfarct) of hypertensie, om exacerbatie van de aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.4).

#### Het volgende doseringsschema kan worden aanbevolen:

De begindosering is 80 mg als 1 dosis of verdeeld over twee giften van 40 mg, met een interval van 12 uur. De dosering van Sotalol HCl Sandoz dient geleidelijk te worden aangepast met 3 dagen tussen dosisverhogingen om 'steady-state'-spiegels te verkrijgen en om het QT-interval te kunnen controleren. De meeste patiënten reageren goed op een dagelijkse dosis van 160 tot 320 mg verdeeld over twee giften met ongeveer 12 uur tussenpauze.

Voor de profylaxe van supraventriculaire tachycardieën geldt als streefdosering 320 mg daags, verdeeld over twee giften met ongeveer 12 uur tussenpauze, met uitzondering voor profylaxe na hartchirurgie waar de streefdosering 240 mg daags, verdeeld over twee giften met ongeveer 12 uur tussenpauze, bedraagt.

Sommige patiënten met levensbedreigende refractaire ventriculaire aritmieën kunnen doseringen nodig hebben tot 480-640 mg; echter, deze doseringen dienen alleen voorgeschreven te worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op bijwerkingen, in het bijzonder pro-aritmie (zie rubriek 4.4).

#### Nierinsufficiëntie

Aangezien sotalol voornamelijk in de urine wordt uitgescheiden, dient de dosering verminderd te worden wanneer de creatinineklaring minder is dan 60 ml/min:

<b>Creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Aanbevolen dosis</b>
> 60	normale dosis
30-60	½ normale dosis
10-30	¼ normale dosis
< 10	vermijd gebruik

De creatinineklaring kan geschat worden uit het serumcreatinine volgens de formule van Cockcroft en Gault:

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

Vrouwen: idem x 0,85

Indien het serumcreatinine weergegeven is als  $\mu\text{mol/l}$ , deel dan de waarde door 88,4 (1 mg/dl = 88,4  $\mu\text{mol/l}$ ).

#### Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

#### Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen. Een verminderde nierfunctie kan echter dosisaanpassing noodzakelijk maken (zie hierboven 'Nierinsufficiëntie').

#### Wijze van toediening

De tablet of tabletdelen een half uur voor de maaltijd met water innemen.

Bij een 2 x daagse dosering, tussenpozen van 12 uur aanhouden.

Voor het breken van de Sotalol HCl Sandoz 80 mg:

Leg de tablet op een harde, vlakke ondergrond met de breukstreep naar de bovenkant.

Druk met de duim op het midden van de tablet en de tablet breekt in twee delen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- aangetoond 'sick sinus'-syndroom
- tweede en derde graads AV-hartblok tenzij een functionerende pacemaker aanwezig is
- congenitale of verworven verlengde QT-syndromen
- 'torsade de pointes'
- symptomatische sinusbradycardie
- ongecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie
- cardiogene shock
- anesthesie die myocardiale depressie veroorzaakt
- bradycardie < 50 bpm
- onbehandeld feochromocytoom
- hypotensie (behalve door aritmie)
- fenomeen van Raynaud en ernstige perifere doorbloedingsstoornissen
- voorgeschiedenis van chronische obstructieve luchtwegaandoeningen of astma bronchiale
- metabole acidose
- nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min)

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

#### Abrupt stoppen

Overgevoeligheid voor catecholaminen wordt gezien bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling met  $\beta$ -blokkers. Incidentele gevallen van exacerbatie van angina pectoris, aritmieën en soms hartinfarct zijn beschreven na abrupt staken van de behandeling. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd bij het staken van chronische behandeling met sotalol, met name patiënten met ischemische hartziekten. Indien mogelijk dient de dosering geleidelijk te worden verminderd gedurende een periode van één tot twee weken. Omdat coronaire vaatziekten vaak voorkomen en niet herkend kunnen worden bij patiënten die sotalol gebruiken, kan plotseling stoppen bij patiënten met aritmieën latente coronaire insufficiëntie ontmaskeren. Bovendien kan zich hypertensie ontwikkelen.

#### Pro-aritmie

De meest gevaarlijke bijwerkingen van anti-aritmische middelen is verergering van bestaande aritmieën of de provocatie van nieuwe. Middelen die het QT-interval verlengen kunnen 'torsade de pointes' veroorzaken, een polymorfe ventriculaire tachycardie die geassocieerd wordt met een verlenging van het QT-interval.

Ervaring tot op heden leert dat het risico op 'torsade de pointes' geassocieerd wordt met verlenging van het QT-interval, verlaging van de hartfrequentie, verlaging van het serumkalium en -magnesium, hoge plasmaconcentraties van sotalol, en met het gecombineerd gebruik van sotalol met andere middelen die in verband worden gebracht met 'torsade de pointes' (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Vrouwen blijken een grotere kans te hebben op het ontwikkelen van 'torsade de pointes'.

De incidentie van 'torsade de pointes' is dosisafhankelijk. 'Torsade de pointes' treedt gewoonlijk op vlak na het begin van de behandeling of na verhoging van de dosering, en eindigt spontaan bij de meeste patiënten. Hoewel de meeste episoden van 'torsade de pointes' 'self-limiting' zijn of samengaan met symptomen (b.v. syncope), kunnen ze overgaan in ventrikelfibrilleren.

Tijdens klinisch onderzoek met patiënten met aanhoudende VT/VF was de incidentie van ernstige pro-aritmie ('torsade de pointes' of hernieuwde aanhoudende VT/VF), 2% bij doseringen tot 320 mg. De incidentie werd meer dan verdubbeld bij hogere doseringen.

Andere risicofactoren voor het optreden van 'torsade de pointes' zijn excessieve verlenging van het QTc-interval en voorgeschiedenis van cardiomegalie of decompensatio cordis. Patiënten met aanhoudende ventriculaire tachycardie en een voorgeschiedenis van decompensatio cordis lopen het grootste risico op ernstige pro-aritmie (7%).

Wanneer pro-aritmie optreedt, gebeurt dit vooral bij aanvang van de behandeling of na dosisverhoging. Door te beginnen met 80 mg en de dosering geleidelijk te verhogen wordt het risico op pro-aritmie verminderd. Sotalol dient voorzichtig gebruikt te worden indien het QTc-interval tijdens de behandeling groter is dan 500 msec, en men dient zorgvuldig te overwegen om de dosering te verlagen of de behandeling te beëindigen wanneer het QTc-interval meer dan 550 msec bedraagt. Door de meerdere risicofactoren die verband houden met het ontstaan van 'torsade de pointes', dient echter voorzichtigheid betracht te worden ongeacht de duur van het QTc-interval.

#### Electrolytverstoringen

Sotalol dient niet gebruikt te worden bij patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie voordat deze gecorrigeerd zijn; deze condities kunnen de mate van QT-verlenging verergeren en het risico op 'torsade de pointes' verhogen. Speciale aandacht dient te worden besteed aan de elektrolyt- en zuur-base-balans bij patiënten die lijden aan ernstige en langdurige diarree, of aan patiënten die gelijktijdig magnesium- en/of kaliumverlagende middelen krijgen.

#### Congestief hartfalen

$\beta$ -blokkade kan de myocardiale contractiliteit verder doen afnemen en ernstiger hartfalen doen ontstaan. Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer met de behandeling wordt begonnen van patiënten met linker ventriculaire dysfunctie, die reeds onder controle is (door ACE-remmers, diuretica, hartglycosiden); een lage startdosis en voorzichtige dosisverhoging wordt aanbevolen.

#### Recent myocardiinfarct

Bij post-infarctpatiënten met een verminderde linker ventrikelfunctie dient het voordeel van sotaloltoediening afgewogen te worden tegen het risico. Nauwkeurige observatie en dosistitratie zijn van kritiek belang tijdens instellen en voortgang van de behandeling. Sotalol dient vermeden te worden bij patiënten met linkerventrikelejectiefracties  $\leq 40\%$  zonder ernstige ventriculaire aritmieën.

#### Electrocardiografische veranderingen

Excessieve verlenging van het QT-interval, > 550 msec, kan een teken van toxiciteit zijn, en dient te worden vermeden (zie pro-aritmie hierboven). Sinus bradycardie is zeer vaak waargenomen bij patiënten met aritmie die sotalol kregen in klinische studies. Bradycardie verhoogt het risico op ‘torsade de pointes’. Sinus pauze, sinusstilstand en sinusknopdisfunctie treden bij minder dan 1% van de patiënten op. De incidentie van 2e-of 3e graads AV-blok is ongeveer 1%.

#### Anafylaxie

Patiënten met een voorgeschiedenis van anafylactische reacties op een verscheidenheid aan allergenen kunnen een ernstiger reactie vertonen op herhaalde blootstelling indien ze gelijktijdig  $\beta$ -blokkers gebruiken. Dergelijke patiënten kunnen onvoldoende reageren op de gebruikelijke doseringen epinefrine die voor de behandeling van allergische reacties gebruikt worden.

#### Anesthesie

Voorzichtigheid is geboden met het gebruik van sotalol bij patiënten die chirurgische behandeling ondergaan waarbij anesthetica worden gebruikt die myocardiale depressie kunnen veroorzaken, zoals cyclopropaan of trichloorethyleen.

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes (met name labiele diabetes) of met episoden van spontane hypoglykemie in de anamnese moet sotalol voorzichtig worden toegediend omdat  $\beta$ -blokkade sommige belangrijke symptomen van acute hypoglykemie, zoals tachycardie, kan maskeren.

#### Thyreotoxicose

$\beta$ -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 thyreotoxicose crisis, tot gevolg kan hebben.

#### Verminderde nierfunctie

Aangezien sotalol voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, dient bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosering te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

#### Psoriasis

Van  $\beta$ -blokkers is in zeldzame gevallen gemeld dat ze de symptomen van psoriasis vulgaris verergeren.

#### Sotalol HCl Sandoz bevat lactose en natrium

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

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

#### **NIET AANBEVOLEN COMBINATIES**

#### Anti-aritmica

Sotalol dient niet gecombineerd te worden met Klasse Ia anti-aritmica, zoals disopyramide, kinidine, procaïnamide en flecainide en andere Klasse III anti-aritmische middelen zoals amiodaron en bepridil,

wegens hun potentieel om de refractaire periode te verlengen (zie rubriek 4.4). De combinatie met andere  $\beta$ -blokkers kan resulteren in additieve Klasse II-effecten (vermindering in bloeddruk en hartslag).

#### Andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Sotalol dient met uiterste voorzichtigheid gelijktijdig met andere middelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals fenothiazines, tricyclische antidepressiva, terfenadine en astemizol, te worden gebruikt. Andere middelen die in verband zijn gebracht met een verhoogde kans op 'torsade de pointes' zijn erythromycine i.v., halofantrine, pentamidine en chinolonen.

#### Floctafenine

$\beta$ -blokkers kunnen de compensatoire cardiovasculaire reacties die geassocieerd worden met de door floctafenine-geïnduceerde hypotensie of shock tegengaan.

#### Calciumantagonisten

Gelijktijdig gebruik van  $\beta$ -blokkers en calciumantagonisten heeft geleid tot hypotensie, bradycardie, geleidingsstoornissen en hartfalen.  $\beta$ -blokkers dienen vermeden te worden in combinatie met cardiodepressieve 'calcium entry blockers' zoals verapamil en diltiazem, vanwege hun additieve effecten op de AV-geleiding en ventrikelfunctie.

### VOORZICHTIG GEBRUIK

#### Kaliumuitdrijvende diuretica

Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen optreden, waardoor de kans op 'torsade de pointes' wordt vergroot (zie ook rubriek 4.4).

#### Andere kaliumuitdrijvende middelen

Amfotericine B (i.v.), corticosteroiden (systemisch) en sommige laxantia kunnen ook in verband worden gebracht met hypokaliëmie; kaliumspiegels dienen bepaald te worden en zonodig gecorrigeerd tijdens gelijktijdige toediening met sotalol.

#### Clonidine

$\beta$ -blokkers kunnen de 'rebound'-hypertensie die soms wordt gezien na staken van de behandeling met clonidine versterken; met het gebruik van de  $\beta$ -blokker dient daarom verscheidene dagen voordat de toediening van clonidine wordt uitgesloten te worden gestopt.

#### Hartglycosiden

Enkelvoudige en meervoudige toediening van sotalol heeft geen significante invloed op digoxinespiegels. Pro-aritmische effecten kwamen vaker voor bij patiënten die naast sotalol ook hartglycosiden kregen; echter dit kan bij deze patiënten gerelateerd zijn aan de onderliggende aandoening hartfalen, dat een bekende risicofactor is voor pro-aritmie. Combinatie met hartglycosiden kan leiden tot verlenging van de auriculo-ventriculaire geleidingstijd.

#### Middelen die catecholamine-depletie veroorzaken

Gelijktijdig gebruik van deze middelen, bijvoorbeeld reserpine, guanethidine, of  $\alpha$ -methyl dopa met een  $\beta$ -blokker kan een zeer sterke verlaging van de tonus van het sympathische zenuwstelsel in rust veroorzaken. Patiënten die met een dergelijke combinatie worden behandeld dienen nauwkeurig te worden onderzocht op het voorkomen van hypotensie en/of duidelijke bradycardie waardoor syncope zou kunnen ontstaan.

#### Insuline en orale antidiabetica

Hyperglykemie kan optreden en de dosering van orale antidiabetica moet mogelijk worden aangepast. Verschijnselen van hypoglykemie (bijv. tachycardie) kunnen door  $\beta$ -blokkers worden gemaskeerd.

#### Neuromusculaire blokkers zoals tubocurarine

Neuromusculaire blokkade wordt door  $\beta$ -blokkers verlengd.

### IN OVERWEGING TE NEMEN

#### $\beta_2$ -receptor agonisten

Voor  $\beta$ -agonisten kan het nodig zijn de dosering te verhogen wanneer ze gelijktijdig met sotalol worden gebruikt.

#### Geneesmiddel/laboratoriuminteractie

De aanwezigheid van sotalol in de urine kan resulteren in foutief gemeten verhoogde urinespiegels van metanefrine indien hierbij gebruik gemaakt wordt van fotometrie. Van patiënten bij wie feochromocytoom vermoed wordt en die behandeld worden met sotalol, dient de urine onderzocht te worden met een HPLC-methode met vaste fase extractie.

#### Interactie met voedsel

Vergeleken met inname op de nuchtere maag, daalt de absorptie van sotalol met ongeveer 20% bij gelijktijdig nuttigen van een standaardmaaltijd. Deze interactie dient in overweging te worden genomen (zie rubriek 4.2).

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

### Zwangerschap

Dierstudies met sotalolhydrochloride hebben geen bewijs laten zien voor teratogeniteit of andere schadelijke effecten op de foetus. Hoewel er geen adequate en goed-gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen zijn, is van sotalol aangetoond dat het de placenta kan passeren en aantoonbaar is in het vruchtwater.  $\beta$ -blokkers verminderen doorbloeding van de placenta, wat kan leiden tot intra-uteriene vruchtdood, partus immaturus en prematurus. Ook kunnen bijwerkingen (vooral hypoglykemie en bradycardie) bij de foetus en neonatus optreden. De kans op cardiale en pulmonale complicaties bij de neonaat in de postnatale periode is verhoogd. Derhalve dient sotalol alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt indien het mogelijk voordeel opweegt tegen het risico voor de foetus. Behandeling met sotalol dient te worden gestaakt 48-72 uur voor de uitgerekende geboortedatum. Als dit niet mogelijk is, dient de pasgeborene onder controle te worden gehouden voor 48-72 uur na de bevalling om tekenen en symptomen van  $\beta$ -blokkade (bijv. hart- en longcomplicaties) te monitoren.

### Borstvoeding

De meeste  $\beta$ -blokkers, vooral lipofiele stoffen, zullen overgaan in de moedermelk zij het in wisselende mate. Borstvoeding wordt daarom niet aanbevolen tijdens de toediening van deze verbindingen. Wanneer sotalol hydrochloride gebruikt wordt tijdens borstvoeding, moeten baby's gecontroleerd worden op symptomen van  $\beta$ -blokkade.

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

Er zijn geen gegevens bekend, maar met het optreden van de mogelijke bijwerkingen duizeligheid en vermoeidheid dient rekening gehouden te worden (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

Sotalol wordt door de meeste mensen goed verdragen met als meest voorkomende bijwerkingen de effecten van bèta-blokkerende eigenschappen. Bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard en zelden een reden voor onderbreking of stoppen van de behandeling. Hiertoe behoren dyspneu, vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, koorts, excessieve bradycardie en/of hypotensie. Als ze optreden, verdwijnen ze meestal wanneer de dosering verminderd wordt. De belangrijkste bijwerkingen echter die als gevolg van pro-arritmie, waaronder torsade 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen worden beschouwd als gerelateerd aan de behandeling met sotalol:

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Niet bekend: trombocytopenie

### Psychische stoornissen:

Vaak: depressie, verwardheid, slaapstoornissen, stemmingswisselingen, angst.

Niet bekend: hallucinaties, abnormale dromen.

### Zenuwstelselaandoeningen

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

### Oogaandoeningen

Vaak: visuele problemen.

Niet bekend: wazig zicht, conjunctivitis, keratoconjunctivitis, verminderde lacrimatie (voor bij dragers van contactlenzen).

### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: gehoorstoornissen

### Hartaandoeningen

Vaak: bradycardie, dyspnoe, pijn op de borst, hartkloppingen, oedeem, ECG-afwijkingen, Torsade de Pointes, QT-interval verlenging, AV geleidingsstoornis, ventriculaire tachycardie, exacerbatie in angina pectoris, pro-arritmie, syncope, hartfalen, presyncope.

Niet bekend: hartstilstand.

### Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie, exacerbatie van perifere occlusieve ziekte, koude ledematen

### Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Niet bekend: droge mond

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, huid reacties



Niet bekend: geneesmiddelen met bètablokker activiteiten kunnen psoriasis in gang zetten, deze aandoening verergeren of leiden tot psoriatische exantheem, alopecia, hyperhidrose.

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierspasmen.

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: seksuele dysfunctie, impotentie.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: pyrexie, vermoeidheid, asthenie.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: toename in totaal cholesterol en triglyceride niveaus, vermindering in HDL cholesterol, hypoglykemie.

Bij klinisch onderzoek, ontvingen 3257 patiënten met cardiale aritmieën (1363 met verwachte ventriculaire tachycardie) orale sotalol, waarvan 2451 het geneesmiddel voor ten minste twee weken. De meest significante bijwerkingen zijn torsade de pointes en andere ernstige nieuwe ventriculaire aritmieën (zie rubriek 4.4), welke plaatsvonden met de volgende hoeveelheden:

<b>Patiënten Populatie</b> (n = 3257)*	<b>VT/VF</b> (n=1,363)	<b>NSVT/PVC</b> (n=946)	<b>SVA</b> (n=947)
Torsade de pointes	4.1%	1.0%	1.4%
Verwachte VT/VF	1.2%	0.7%	0.3%

\* 1 patiënt had sinus tachycardie.

VT= ventriculaire tachycardie; VF= ventriculair fibrilleren; NSVT= niet verwacht ventriculaire tachycardie; PCVC= premature ventriculaire contractie; SVA= supraventriculaire aritmieën.

Over het algemeen, was staken vanwege onacceptabele bijwerkingen nodig bij 18% van alle patienten in onderzoek naar cardiale aritmieën. De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot staken van sotalol zijn gemeld in de tabel hieronder:

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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Opzettelijke of accidentele overdosering met sotalol heeft slechts in zeldzame gevallen tot de dood geleid. Hemodialyse geeft een sterke verlaging van de plasmaspiegels van sotalol.

### Symptomen en behandeling

De meest gebruikelijke tekenen welke verwacht mogen worden zijn bradycardie, hypotensie, decompensatio cordis, bronchospasmen en hypoglykemie. Ingeval van zeer hoge opzettelijke overdosering (2-16 g) met sotalol, zijn de volgende klinische verschijnselen gezien: hypotensie, bradycardie, verlenging van het QT-interval, premature ventriculaire complexen, ventriculaire tachycardie, 'torsade de pointes'.

Bij overdosering dient de behandeling met sotalol gestaakt te worden en de patiënt nauwkeurig geobserveerd te worden. Absorptie van nog niet geabsorbeerde sotalol kan tegengegaan worden door maagspoelen, toediening van geactiveerde kool en een laxans. Beademing kan noodzakelijk zijn.

Indien nodig worden hierbij de volgende therapeutische maatregelen aanbevolen:

Bradycardie: atropine (0,5 tot 2 mg i.v.), andere anticholinergica, een  $\beta$ -agonist (isoprenaline 5 microgram/min, tot 25 microgram, via langzame i.v.-injectie) of het gebruik van een pacemaker.

Hartblok (tweede en derde graad): pacemaker.

Hypotensie: adrenaline liever dan isoprenaline of noradrenaline kan zinvol zijn, afhankelijk van andere begeleidende factoren.

Bronchospasmen: aminofylline of  $\beta_2$ -agonisten (aërosol).

'Torsade de pointes': cardioversie, pacemaker, adrenaline en/of magnesiumsulfaat.

Het  $\beta$ -blokkerend effect kan worden tegengegaan door langzame i.v.-infusie van isoprenaline, aanvangsdosering van ongeveer 5  $\mu\text{g}/\text{min}$ , of dobutamine, aanvangsdosering 2,5  $\mu\text{g}/\text{min}$ , totdat het benodigde effect is verkregen. In refractaire gevallen kan isoprenaline gecombineerd worden met dopamine. Indien dit niet in het gewenste effect resulteert, kan i.v.-toediening van 8-10 mg glucagon worden overwogen. Indien nodig kan dit binnen één uur herhaald worden, en indien noodzakelijk gevolgd worden door een i.v.-infuus van glucagon met een toedieningssnelheid van 1-3 mg/uur. Toediening van  $\text{Ca}^{2+}$ -ionen of het gebruik van een pacemaker kan eveneens overwogen worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-selectieve  $\beta$ -blokkers, ATC-code: C07AA07.

D,L-sotalol is een niet-selectieve, hydrofiele  $\beta$ -receptor blokkerende stof, zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit of membraan stabiliserende activiteit, met daarnaast Klasse III anti-aritmische eigenschappen. De d- en l-isomeer van sotalol hebben 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 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  $\beta$ -blokkade veroorzaakt een verlaging van de hartfrequentie (negatief chronotroop effect) en een bescheiden verlaging van de contractiekracht (negatief inotrop effect).

Deze cardiale verschijnselen verlagen de myocardiale zuurstofconsumptie en hartarbeid. Evenals andere  $\beta$ -blokkers, remt sotalol de renine-vrijzetting. Het renine-remmend effect van sotalol is zowel in rust als gedurende inspanning significant.

Bij hypertensieve patiënten veroorzaakt Sotalol HCl Sandoz, evenals andere  $\beta$ -blokkers, een geleidelijke maar significante verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk. Met een enkelvoudige dosering wordt de bloeddruk bij de meeste patiënten 24 uur verlaagd.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend sotalol is vrijwel volledig (groter dan 90%). Na orale toediening worden maximale spiegels gemeten na 2,5-4 uur, en 'steady-state' plasmaspiegels worden binnen 2-3 dagen bereikt. Vergeleken met inname op de nuchtere maag, daalt de absorptie van sotalol met ongeveer 20% bij gelijktijdig nuttigen van een standaardmaaltijd. In het doseringsgebied van 40-640 mg sotalol per dag nemen de plasmaspiegels evenredig toe met de dosis.

### Distributie

Sotalol wordt verdeeld naar een centraal (plasma) en een perifere compartiment, met een eliminatiehalfwaardetijd van 10-20 uur. Sotalol wordt niet gebonden aan plasma-eiwitten en wordt niet gemetaboliseerd. Er is erg weinig interindividueel verschil wat betreft de plasmaspiegels. Sotalol passeert de bloed-hersenbarrière in zeer geringe mate, waarbij de concentratie in de cerebrospinale vloeistof slechts 10% van die in plasma bedraagt.

### Eliminatie

Uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de nieren. Ongeveer 80 tot 90% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden; en de rest wordt via de feces uitgescheiden. Bij vermindering van de nierfunctie is een lagere dosering nodig (zie ook de rubriek Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie). Bij ouderen kan het aan leeftijd gerelateerde nierfunctieverlies de uitscheidingssnelheid van sotalol verminderen, hetgeen kan resulteren in toegenomen accumulatie.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen nadere bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Maïszetmeel  
Lactose monohydraat  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
Magnesiumstearaat (E470b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

De tabletten zijn verpakt in PP/Al-blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 30, 50, 60, 90, 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden op de markt gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 17705 (80 mg)

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 1995

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8: 6 januari 2021