

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sotalol HCl Viatris 80 mg, tabletten  
Sotalol HCl Viatris 160 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sotalol HCl Viatris 80 mg: bevat 80 mg sotalolhydrochloride per tablet.  
Sotalol HCl Viatris 160 mg: bevat 160 mg sotalolhydrochloride per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte platte tabletten met schuin afgeronde randen met "SL" breukgleuf "80" op één kant en blanco aan de andere kant, met een diameter van ongeveer 7,0 mm.

Witte platte tabletten met schuin afgeronde randen met "SL" breukgleuf "160" op één kant en blanco aan de andere kant, met een diameter van ongeveer 9,5 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Sotalol is geïndiceerd in volwassenen 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 AV '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 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, wordt aanbevolen dat als de behandeling met sotalol wordt geïnitieerd of de doses wordt verhoogd dit plaatsvindt in een faciliteit die in staat is het hartritme te monitoren en evalueren. De dosering moet individueel worden bepaald en gebaseerd op de respons van de patiënt. Pro-aritmische effecten kunnen niet alleen optreden bij aanvang van de therapie, maar ook met elke opwaartse aanpassing

van de dosering.

In het licht van de  $\beta$ -adrenerge blokkerende eigenschappen, dient de behandeling met sotalol niet plotseling te worden gestaakt, vooral bij patiënten met een ischemische hartziekte (angina pectoris, voorafgaande acuut myocardinfarct) of hypertensie, om exacerbatie van de ziekte te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Het volgende doseringsschema kan worden aanbevolen:

De initiële dosis is 80 mg, toegediend als enkele dosis of verdeeld over twee giften.

De orale dosering sotalol moet geleidelijk worden aangepast met 2-3 dagen tussen de dosering in waardoor steady-state wordt bereikt en om controle van de QT-intervallen mogelijk te maken. De meeste patiënten reageren op een dagelijkse dosis van 160 tot 320 mg, toegediend in twee doses met ongeveer 12 uur tussen beide doses. Sommige patiënten met levensbedreigende refractaire ventriculaire aritmie kunnen doses tot 480 tot 640 mg/dag nodig hebben, maar deze dosis mag alleen worden voorgeschreven wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op bijwerkingen, in het bijzonder pro-aritmie (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Omdat sotalol voornamelijk uitgescheiden wordt in de urine, moet de dosering op basis van de volgende tabel worden verlaagd wanneer de creatinineklaring minder is dan 60 ml/min:

| <b><u>Creatinineklaring (ml/min)</u></b> | <b><u>Aangepaste dosering</u></b>    |
|--|--------------------------------------|
| >60                                      | aanbevolen dosering sotalol          |
| 30 - 60                                  | ½ van de aanbevolen dosering sotalol |
| 10 - 30                                  | ¼ van de aanbevolen dosering sotalol |
| <10                                      | vermijden                            |

Door een hoog risico op pro-aritmieën bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, moet sotalol toediening met voorzichtigheid plaatsvinden bij deze patiënten.

De creatinineklaring kan worden afgeleid van het serumcreatinine door de Cockcroft-Gault formule:

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

Vrouwen: idem x 0,85

Wanneer serumcreatinine wordt gegeven in  $\mu\text{mol/l}$ , deelt u de waarde met 88,4

(1 mg/dl = 88,4  $\mu\text{mol/l}$ ).

#### *Leverinsufficiëntie*

Aangezien sotalol niet onderhevig is aan het first pass metabolisme, vertonen patiënten met leverinsufficiëntie geen verandering in de klaring van sotalol.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van dit middel is niet vastgesteld bij kinderen onder de 18 jaar. Er is geen relevant gebruik van sotalol in pediatrie patiënten.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

Sotalol tabletten mogen niet worden gebruikt wanneer er aanwijzingen zijn van:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- sick sinus syndroom;
- tweede en derde graads AV-hartblok, tenzij een functionerende pacemaker aanwezig is;
- congenitaal of verworven lange QT-syndromen;
- torsade de pointes;
- symptomatische sinusbradycardie;
- ongecontroleerd congestief hartfalen;
- cardiogene shock;
- anesthesie die myocarddepressie produceert;
- bradycardie <50 bpm;
- onbehandeld feochromocytoom;
- hypotensie (behalve door aritmie);
- het fenomeen van Raynaud en ernstige perifere doorbloedingsstoornissen;
- geschiedenis van chronische obstructieve luchtwegaandoeningen of astma bronchiale;
- metabole acidose
- nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/min)
- De intraveneuze toediening van verapamil of diltiazem calcium antagonisten of andere antiaritmische middelen (zoals disopyramide) is gecontra-indiceerd in patiënten die behandeld worden met sotalol hydrochloride (behalve in het geval van intensive care medicatie).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Abrupt stoppen*

Overgevoeligheid voor catecholaminen wordt gezien bij patiënten die gestopt zijn met bèta-blokker therapie. Af en toe zijn gevallen van exacerbatie van angina pectoris, ritmestoornissen, en in sommige gevallen, myocardinfarct gemeld na abrupt staken van de behandeling met een beta-blokker. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd bij het staken van chronische behandeling met sotalol, met name die met een ischemische hartziekte. Indien mogelijk moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd over een periode van een 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 hypertensie ontwikkelen.

#### *Pro-aritmie*

De meest gevaarlijke bijwerking van Klasse III anti-aritmica is de verergering van reeds bestaande aritmieën of de provocatie van nieuwe aritmieën. Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen kunnen 'torsade de pointes' veroorzaken, een polymorfe ventriculaire tachycardie geassocieerd met verlenging van het QT-interval. Ervaring tot nu toe geeft aan dat de kans op torsade de pointes geassocieerd wordt met de verlenging van het QT-interval, verlaging van de hartslag, verlaging van serumkalium en -magnesium (bijvoorbeeld als gevolg van gebruik van diuretica), hoge plasmaconcentraties sotalol (bijvoorbeeld als gevolg van overdosering of nierfunctiestoornissen) en met het gelijktijdige gebruik van sotalol en andere medicijnen zoals antidepressiva en Klasse I antiaritmica die zijn geassocieerd met torsade de pointes (zie rubriek 4.5). Vrouwen kunnen een verhoogd risico op het ontwikkelen van torsade de pointes hebben.

ECG controle onmiddellijk voor of na de episodes toont meestal een significant verlengd QT interval en een significant verlengd QTc interval. Bij klinisch onderzoek is sotalol in het algemeen niet gestart bij patiënten die voor de behandeling een verlengd QTc interval hadden boven 450 msec. Sotalol dient zorgvuldig getitreerd te worden bij patiënten met een verlengd QT interval.

De incidentie van torsade de pointes is dosisafhankelijk. Torsade de pointes komt meestal binnen 7 dagen na aanvang van de therapie of verhogen van de dosis naar voren en eindigt bij de meeste patiënten spontaan. Hoewel de meeste episoden van torsade de pointes zelflimiterend zijn of gepaard gaan met symptomen (bv syncope), kunnen ze evolueren tot ventriculaire fibrillatie.

Klinische studies voor aritmieën: Tijdens klinisch onderzoek kreeg 4,3% van de 3257 patiënten met aritmieën last van nieuwe of verslechtering van ventriculaire aritmieën, waaronder verwacht ventriculaire tachycardie (ongeveer 1%) en torsade de pointes (2,4%). Bij ongeveer 1% van de patiënten werd ook sterfte als mogelijk geneesmiddel gerelateerd overwogen. Bij patiënten met andere, minder ernstige ventriculaire aritmieën en supraventriculaire aritmieën was de incidentie van torsade de pointes 1% en 1,4% respectievelijk.

Ernstige pro-aritmieën waaronder torsade de pointes zijn dosis-gerelateerd zoals hieronder weergegeven:

| <b>Percentage Incidentie van ernstige Pro- aritmieën * per dosis voor patiënten met verwachte VT/VF</b> |   |                      |
|---|---|----------------------|
| <b>Dagelijkse dosis (mg)</b>  | <b>Incidentie van ernstige Pro- aritmieën *</b> | <b>Patiënten (n)</b> |
| 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)              |

\*Torsade de pointes of nieuwe verwachte VT/VF

In klinische studies bij patiënten met aanhoudende VT / VF was de incidentie van ernstige pro-aritmie ('torsade de pointes' of nieuwe aanhoudende VT / VF) <2% bij doses tot 320 mg. De incidentie is meer dan verdubbeld bij hogere doseringen.

Andere risicofactoren voor torsade de pointes waren overdreven verlenging van het QTc en de geschiedenis van cardiomegalie of congestief hartfalen. Patiënten met aanhoudende ventriculaire tachycardie en een voorgeschiedenis van congestief hartfalen hebben het hoogste risico op ernstige pro-aritmie (7%).

Pro-aritmische effecten kunnen worden verwacht, niet alleen bij de start van de behandeling, maar met elke opwaartse aanpassing van de dosering: gebeurtenissen neigen binnen 7 dagen plaats te vinden na begin van de behandeling of na een verhoging van de dosis. Aanvang van de behandeling met 80 mg met een geleidelijke opwaartse dosistitratie daarna vermindert het risico op pro-aritmie. Bij patiënten die al sotalol ontvangen, moet het middel met voorzichtigheid worden gebruikt als de QTc groter is dan 500 msec tijdens de behandeling, en vermindering van de dosis of het staken van de therapie moet serieus in overweging worden genomen wanneer het QTc-interval meer dan 550 msec is. Door de veelvoud aan risicofactoren geassocieerd met torsade de pointes is voorzichtigheid geboden, ongeacht het QTc-interval.

#### *Elektrolytverstoringen*

Sotalol mag niet worden gebruikt bij patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie voordat de onbalans gecorrigeerd is; deze voorwaarden kan de mate van QT-verlenging verergeren, en de kans op torsade de pointes verhogen. Speciale aandacht moet worden besteed aan elektrolyten en zuur-base-evenwicht bij patiënten met ernstige of langdurige diarree of patiënten die gelijktijdig magnesium- en/of kalium-verlagende medicijnen.

#### *Congestief hartfalen*

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

een lage startdosis en voorzichtige dosisverhoging wordt aanbevolen.

#### *Recente myocardinfarct*

Bij post-infarctpatiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie dient het nut van sotaloltoediening afgewogen te worden tegen het risico. Nauwkeurige observatie en dosistitratie zijn van kritiek belang tijdens instellen en voortgang van de behandeling. De resultaten van klinisch onderzoek waaronder anti-aritmica (i.e. schijnbare toename van sterfte) suggereren dat sotalol dient vermeden te worden bij patiënten met linkerventrikelejectiefracties  $\leq 40\%$  zonder ernstige ventriculaire aritmieën.

#### *Electrocardiografische veranderingen*

Excessieve verlenging van het QT-interval,  $> 500$  milliseconde, 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. Patiënten met een geschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties en patiënten die momenteel desensitisatie behandeling ondergaan, hebben een hoger risico op het ontwikkelen van overmatige anafylactische reacties. Sotalol hydrochloride dient daarom alleen toegediend te worden in deze patiënten indien absoluut geïndiceerd. Dergelijke patiënten kunnen onvoldoende reageren op de gebruikelijke doseringen adrenaline 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 cyclopropan of trichloorethyleen.

Sotalol kan voorzichtig worden toegediend aan patiënten met obstructieve respiratoire aandoeningen onder voorwaarde van gepaste supervisie. Wanneer toegenomen luchtwegweerstand ontwikkelt met er worden overwogen om de beta-blokker te staken, afhankelijk van de graad van luchtwegweerstand en het voordeel dat gehaald kan worden uit beta-blokkade.

#### *Diabetes Mellitus*

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.

#### *Thyreotoxycose*

$\beta$ -blokkade kan bepaalde klinische tekenen (b.v. tachycardie) van hyperthyreoïdie maskeren. Patiënten die mogelijk thyreotoxycose 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.

Leveraandoeningen: Omdat sotalol geen first-pass metabolisme kent tonen patiënten met leveraandoeningen geen veranderingen in klaring van sotalol.

#### *Verminderde nierfunctie*

Sotalol wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie en in minder mate door tubulaire secretie. Er is een directe relatie tussen nierfunctie, gemeten door serum creatinine of creatinine klaring, en de eliminatie halfwaardetijd van sotalol en de urinaire secretie ervan. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient de dosering te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

#### *Feochromocytoom*

Sotalol hydrochloride zou niet toegediend moet worden in patiënten met een feochromocytoom, tenzij zij gelijktijdig alfablokker behandeling krijgen.

#### *Psoriasis*

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

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

#### *Anti-aritmica:*

Sotalol dient niet gecombineerd te worden met Klasse Ia anti-aritmica, zoals disopyramide, kinidine, procainamide 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 of tetracyclische antidepressiva (imipramine, maprotiline), antihistamine (terfenadine en astemizol) te worden gebruikt. Andere middelen die in verband zijn gebracht met een verhoogde kans op 'torsade de pointes' zijn macrolide antibiotica, halofantrine, haloperidol, pentamidine, en chinolonen.

Patiënten kunnen een excessieve daling in bloeddruk ervaren bij het gelijktijdig gebruik van sotalol hydrochloride en tricyclische antidepressiva, barbiraturen, fenothiazines, opioïden, antihypertensiva, diuretica of vasodilators.

#### *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 A-V-geleiding en ventrikelfunctie.

#### *Kaliumuitdrijvende diuretica*

Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen optreden, waardoor de kans op 'torsade de pointes' wordt vergroot (zie ook de 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  $\alpha$ -methyldopa 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 moeten mogelijk worden aangepast. Verschijnselen van hypoglykemie (bijv. tachycardie) kan door  $\beta$ -blokkers worden gemaskeerd.

#### *Neuromusculaire blokkers zoals tubocurarine*

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

#### *$\beta_2$ -receptor agonisten*

Patiënten die  $\beta$ -agonisten nodig hebben dienen gewoonlijk geen sotalol te gebruiken. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, kan het echter nodig zijn de dosering met  $\beta$ -agonisten (zoals salbutamol, terbutaline en isoprenaline) te verhogen.

#### *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.

## **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 voortijdige bevallingen. Ook kunnen bijwerkingen (vooral hypoglykemie en bradycardie) bij de foetus en neonatus optreden. De kans op cardiale en pulmonale complicaties bij de neonat 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 betablokkade.

### *Vruchtbaarheid*

Er is geen klinische data beschikbaar over de vruchtbaarheid bij het gebruik van dit middel. Data over vruchtbaarheid in dieren is niet beschikbaar.

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

Er zijn geen data beschikbaar, maar het af en toe optreden van bijwerkingen zoals duizeligheid en vermoeidheid dient in ogenschouw te worden genomen (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 wordt verminderd. De belangrijkste bijwerkingen zijn 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 (op basis van de beschikbare gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld).

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: problemen bij het horen.

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.

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

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 disfunctie, 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><br>(n=1,363) | <b>NSVT/PVC</b><br>(n=946) | <b>SVA</b><br>(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 bij overdosering:*

De meest gebruikelijke tekenen welke verwacht mogen worden zijn bradycardie, decompensatio cordis, hypotensie 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. Bovendien, indien gewenst met de volgende therapeutische voorgestelde maatregelen:

Bradycardie: atropine (0,5 tot 2 mg IV), andere anticholinergica, een bèta-agonist (isoprenaline 5 microgram per minuut, tot 25 microgram, door middel van langzame intraveneuze 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: aminofyline of  $\beta_2$ -agonisten (aërosol).

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Niet selectieve betablokkers; ATC-code: C07 AA 07.

Sotalol is een niet-selectieve hydrofiele  $\beta$ -receptor blokkerende stof, zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit of membraanstabilerende werking.

Sotalol heeft op grond van bètablokkade (Vaughan Williams Klasse II) en door verbreding van de actiepotentiaal (Vaughan Williams Klasse III) anti-aritmische eigenschappen. Sotalol heeft geen belemmerend 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 d- en l-isomeren van sotalol hebben een vergelijkbaar Klasse III antiaritmische effecten terwijl het l-isomeer verantwoordelijk is voor vrijwel alle bètablokker activiteiten.

De  $\beta$ -blokkade 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  $\beta$ -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, evenals andere  $\beta$ -blokkers, een geleidelijke maar significante verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk. Bij een dagelijkse enkele dosis, wordt 24-uur controle van de bloeddruk gehandhaafd in de zowel de liggende als de staande positie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van oraal sotalol is vrijwel volledig (meer dan 90%). Na orale toediening worden de maximale niveau's bereikt na 2,5 tot 4 uur, en steady-state plasmaspiegels worden bereikt binnen 2-3 dagen. De absorptie wordt verminderd met ongeveer 20% wanneer het wordt toegediend met een standaard maaltijd, in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Over de doseringsrange 40-640 mg sotalol per dag geeft dosisproportionaliteit met betrekking tot de plasmaspiegels.

### Distributie

Verdeling vindt plaats over een centraal (plasma) en een perifeer gedeelte, met een halfwaardetijd van 10-20 uur. Sotalol bindt niet aan plasma-eiwitten en wordt niet gemetaboliseerd. Er is heel weinig inter-individuele variatie in plasmaspiegels. Sotalol passeert de bloed-hersenbarrière niet of nauwelijks, met cerebrospinale vloeistof concentraties slechts 10% van die in plasma.

### Biotransformatie en eliminatie

De belangrijkste route van eliminatie is uitscheiding via de nieren. Ongeveer 80 tot 90% van een dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine, terwijl de rest wordt uitgescheiden in de feces.

### Patiënten met nierfunctiestoornissen

Lagere doses zijn nodig in geval van een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

### Ouderen

Leeftijd heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek, hoewel een verminderde nierfunctie bij ouderen de excretie kan verlagen, wat resulteert in een verhoogde accumulatie van het geneesmiddel.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij calciumwaterstoffosfaat  
Maïszetmeel  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Povidon K30  
Talk  
Magnesiumstearaat

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

Tablettenflacon of HDPE-fles: 5 jaar  
Blisterverpakking: 4 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

### Polypropyleen tablettenflacons of HDPE-fles

De flacon zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht.

### Blisterverpakking

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

**Tablettenflacon:** polypropyleen tablettenflacon met een kindveilige polyethyleen druksluiting en een low-density polyethyleen deksel.

Geregistreerde verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 40, 50, 56 (alleen 160 mg tabletten), 60, 100 en 300.

Of

HDPE-fles: (ondoorzichtige fles van Hogedichtheidpolyetheen met schroefdop van plastic met een aluminium voering)

Geregistreerde verpakkingsgrootte: 100

**Blisterverpakking:** ondoorzichtig PVC op aluminiumfolie bevestigd met behulp van een heatseal-lak.

Geregistreerde verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 40, 50, 56 (alleen 160 mg tabletten), 60, 90, 100 en 300.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Registratiehouder:

Viatris Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

Voor informatie en inlichtingen:

Mylan B.V.  
Krijgsman 20

Amstelveen

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

[80 mg] RVG 19579

[160 mg] RVG 19580

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juli 1996

Laatste herziening van de vergunning: 2 februari 2010

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 6.3, 6.4 en 6.5; 23 februari 2024