

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sotalol HCl 80 mg Focus, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabletten à 80 mg sotalolhydrochloride per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Orale toediening van Sotalol is bestemd voor:

- Ventriculaire aritmieën
 - Behandeling van levensbedreigende ventriculaire tachyarritmieën.
 - Behandeling van symptomatische niet-aanhoudende ventriculaire tachyarritmieën.
- Supraventriculaire aritmieën
 - Profylaxe van paroxysmale atrium-tachycardie, paroxysmaal atriumfibrilleren, paroxysmale A-V-knoop 're-entry' tachycardie, paroxysmale A-V 're-entry' tachycardie via accessoire banen en paroxysmale supraventriculaire tachycardia na hartchirurgie.
 - Handhaving van het normale sinusritme na conversie van atriumfibrilleren of atriumflutter.

4.2. Dosering en wijze van toediening

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

Evenals bij andere anti-aritmica dient de behandeling van patiënten met aanhoudende ventriculaire tachyarritmieën 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 β -blokkerende eigenschappen dient de behandeling met Sotalol 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 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Het volgende doseringsschema kan worden aanbevolen:

Oraal Sotalol

Sotalol tabletten dienen een half uur voor de maaltijd te worden ingenomen. De begindosering is 80 mg als 1 dosis of verdeeld over twee giften van 40 mg, met een interval van 12 uur. De orale dosering van Sotalol 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 tachycardiën 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 mogelijk nut opweegt tegen het verhoogde risico op bijwerkingen, in het bijzonder pro-aritmie (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

Creatinineklaring (ml/min)	Aanbevolen dosis
>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 µmol/l, deel dan de waarde door 88,4 (1 mg/dl = 88,4 µmol/l).

Dit product is niet geschikt om de dosis 40 mg te geven. Er zijn andere producten beschikbaar die geschikt zijn om de 40 mg dosis toe te dienen.

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Dosering bij ouderen

Ouderdom is op zich geen reden om de aanvangsdosering aan te passen. Een door ouderdom veroorzaakte nierfunctievermindering kan dosisaanpassing noodzakelijk maken (zie de rubriek Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie).

4.3. Contra-indicaties

Sotalol dient niet gebruikt te worden bij: aangetoond 'sick sinus'-syndroom; tweede en derde graads A-V-hartblock 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; onbehandeld

feochromocytoom; hypotensie (behalve ten gevolge van aritmie); fenomeen van Raynaud en ernstige perifere doorbloedingsstoornissen; voorgeschiedenis van chronische obstructieve luchtwegaandoeningen of astma bronchiale; overgevoeligheid voor enig bestanddeel van de formulering; metabole acidose; ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min).

4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Abrupte onthouding: Overgevoeligheid voor catecholaminen wordt gezien bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling met β -blokkers. Incidentele gevallen van exacerbatie van angina pectoris, aritmieën en soms hartinfarct zijn beschreven na abrupt staken van de behandeling. Het is daarom verstandig dat, wanneer de chronische behandeling met Sotalol wordt gestaakt, met name bij patiënten met ischemische hartziekten, deze nauwkeurig worden geobserveerd. Indien mogelijk dient de dosering geleidelijk te worden verminderd gedurende een periode van één tot twee weken, en indien nodig dient de patiënt overgezet te worden op vervangende therapie. Abrupte onthouding kan latent aanwezige coronaire insufficiëntie manifesteren. 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 milliseconde, en men dient zorgvuldig te overwegen om de dosering te verlagen of de behandeling te beëindigen wanneer het QTc-interval meer dan 550 milliseconde bedraagt. Tengevolge van 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.

Elektrolytverstoringen: 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 kaliumuitdrijvende middelen krijgen. Dit is met name belangrijk bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die elektrolytverstoringen kunnen veroorzaken (b.v. thiazide-diuretics).

Congestieve hartinsufficiëntie: β -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.

Bij congestieve hartinsufficiëntie neemt de kans op pro-aritmie toe.

Recent myocardinfaarct: Bij post-infarctpatiënten met een verminderde linker ventrikelfunctie dient het nut van sotalol toediening 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 linkerventrikel-ejectiefracties $\leq 40\%$ zonder ernstige ventriculaire aritmiën.

Electrocardiografische veranderingen: Excessieve verlenging van het QT –interval > 550 milliseconde kan een teken van toxiciteit zijn, en dient te worden vermeden. Bradycardie verhoogt het risico op 'torsade de pointes'.

Anafylaxie: Patiënten met een voorgeschiedenis van anafylactische reacties op een verscheidenheid aan allergenen kunnen een ernstiger reactie vertonen op herhaalde blootstelling indien ze gelijktijdig β -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 β -blokkade sommige belangrijke symptomen van acute hypoglykemie zoals tachycardie kan maskeren, en herstel uit een hypoglykemische periode kan vertragen.

Door het verminderen van de insuline-gevoeligheid kan Sotalol ook hyperglykemie veroorzaken.

Thyreotoxicrose: β -blokkade kan bepaalde klinische tekenen (b. v. tachycardie) van hyperthyreoïdie maskeren. Patiënten die mogelijk thyreotoxicrose 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.

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

Psoriasis: Van β -blokkers is in zeldzame gevallen gemeld dat ze de symptomen van psoriasis vulgaris verergeren.

Lactose:

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium:

Dit medicijn 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 I en III anti-aritmica vanwege de verhoogde kans op pro-aritmie. In het bijzonder geldt dit voor Klasse Ia-anti-aritmica, zoals disopyramide, kinidine en procaïnamide, en andere anti-aritmica die een verlenging geven van de QT-tijd, zoals amiodaron en bepridil, aangezien hierdoor een verhoogde kans op torsade de pointe optreedt.

De combinatie met andere β -blokkers moet afgeraden worden aangezien sotalol zelf β -blokkerende eigenschappen bezit en combinatie hiermee derhalve onnodig is en zelfs gevaarlijk kan zijn als gevolg van additieve Klasse II effecten.

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, astemizol en bepaalde chinolonen, te worden gebruikt. Andere middelen die in verband zijn gebracht met een verhoogde kans op 'torsade de pointes' zijn vincamine, fenoxedil, erythromycine i.v., halofantrine, pentamidine, sultopride.

Floctafenine: β -blokkers kunnen de compensatoire cardiovasculaire reacties die geassocieerd worden met de door floctafenine-geïnduceerde hypotensie of shock tegengaan.

Calciumantagonisten: Gelijktijdig gebruik van β -blokkers en calciumantagonisten heeft geleid tot hypotensie, bradycardie, geleidingsstoornissen en hartfalen. β -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.

VOORZICHTIG GEBRUIK

Kaliumuitdrijvende diuretica: Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen optreden, waardoor de kans op 'torsade de pointes' wordt vergroot (zie ook de rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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: β -blokkers kunnen de 'rebound'-hypertensie die soms wordt gezien na staken van de behandeling met clonidine versterken; met het gebruik van de β -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 α -methyldopa met een β -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: Sotalol kan de verschijnselen van hypoglykemie (bijv. tachycardie) maskeren en herstel uit een hypoglykemische periode vertragen. Door het verminderen van de insuline-gevoeligheid kan Sotalol ook hyperglykemie veroorzaken.

De dosering van bovengenoemde geneesmiddelen dient op geleide van de bloedsuikerwaarden eventueel te worden aangepast.

Neuromusculaire blokkers zoals tubocurarine: Neuromusculaire blokkade wordt door β -blokkers verlengd.

IN OVERWEGING TE NEMEN

β 2-receptor agonisten: Voor β -agonisten kan het nodig zijn de dosering te verhogen wanneer ze gelijktijdig met Sotalol worden gebruikt.

Geneesmiddel/laboratorium interactie: 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 Dosering en wijze van toediening).

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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. Tot dusver hebben dierstudies met sotalolhydrochloride geen bewijs laten zien voor teratogeniteit of andere schadelijke effecten op de foetus. β -blokkers doen de placentaire doorbloeding afnemen, hetgeen kan resulteren in infra-uteriene vruchtdood, partus immaturus en prematurus. Ook kunnen bijwerkingen (vooral hypoglykemie en bradycardie) bij 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. De neonaat dient na de partus zeer zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Lactatie:

Sotalol wordt in variabele hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Het geven van borstvoeding gedurende de toediening van Sotalol wordt daarom niet aanbevolen.

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 4.8 Bijwerkingen).

4.8. Bijwerkingen

Bij gebruik volgens voorschrift wordt Sotalol door de meeste patiënten goed verdragen; de meest voorkomende bijwerkingen zijn het gevolg van de β -blokkade. Indien bijwerkingen voorkomen kunnen ze verdwijnen als de dosering wordt verlaagd. De meest ernstige bijwerkingen zijn die als gevolg van pro-aritmie waaronder 'torsade de pointer' (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De volgende bijwerkingen worden gerelateerd aan de behandeling, en treden op bij 1 % of meer van de patiënten die met Sotalol behandeld werden:

Hart- en bloedstelselaandoeningen: bradycardie, dyspnoe, pijn op de borst, palpitaties, oedeem, ECG-afwijkingen, hypotensie, pro-aritmie, syncope, hartfalen, presyncope, trombocytopenie (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Zenuwstelselaandoeningen: vermoeidheid, duizeligheid, asthenie, licht gevoel in het hoofd, hoofdpijn, slaapstoornissen, depressie, paresthesie, stemmingsveranderingen, angst.

Oog- en ooraandoeningen: visusstoornissen, gehoorstoornissen.

Maagdarmstelselaandoeningen: smaakveranderingen, misselijkheid/braken, diarree, buikpijn, flatulentie.

Huid- en onderhuidaandoeningen: rash, alopecia, hyperhidrose.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: kramp.

Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen: seksuele dysfunctie.

Algemene aandoeningen: koorts.

De meest gebruikelijke bijwerkingen op grond waarvan de behandeling met Sotalol werd gestaakt warm in klinische studies bij patiënten met aritmieën: vermoeidheid 4%, bradycardie (< 50 slagen per min) 3%, dyspnoe 3%, pro-aritmie 2%, asthenie 2%, en duizeligheid 2%.

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, hypotensie, decompensatio cordis, bronchospasmen en hypoglykemie. In geval 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 β -agonist (isoprenaline 5 microgram/min, tot 25 microgram via langzame i.v.-infusie) of gebruik van een pacemaker.

Hartblok (tweede en derde graads): pacemaker.

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

Bronchospasmen: aminofylline of β 2-agonisten (aërosol).

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

Het β -blokkerend effect kan worden tegengegaan door langzame i.v.-infusie van isoprenaline, aanvangsdosering van ongeveer 5 μ g/min, of dobutamine, aanvangsdosering 2,5 μ g/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 Ca²⁺-ionen of het gebruik van een pacemaker kan eveneens overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: niet-selectieve β -blokker; ATC-code: C07A A07

D,l-sotalol is een niet-selectieve, hydrofiële β -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 β -blokkerende eigenschappen die vrijwel geheel door de l-isomeer veroorzaakt worden.

Sotalol heeft op grond van β -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 β -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 β -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 β -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.

Verdeling:

Sotalol wordt verdeeld naar een centraal (plasma) en een perifeer 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 is (zie ook de rubriek Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie). Bij ouderen kan het aan leeftijd gerelateerde nierfunctieverlies de uitscheidingsnelheid van sotalol verminderen, hetgeen kan resulteren in toegenomen accumulatie.

5.3. Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Geen nadere bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

maïszetmeel
lactose
hydroxypropylcellulose
natriumzetmeelglycolaat
colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De tabletten moeten bij kamertemperatuur (15 - 25 °C) in de originele verpakking worden bewaard.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden verpakt in PVC/aluminium stripverpakkingen. Per doosje worden er 30, 90 of 100 tabletten verpakt.

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking

De tabletten dienen met wat vloeistof, bijv. water, te worden ingenomen.

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416;
1506 GM Zaandam

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sotalol HCl 80 mg Focus, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 20329

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

6 oktober 1997/6 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 27 mei 2021.