Sotacor 160 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 160 mg Sotalolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 107,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchrille auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ventrikuläre Arrhythmien

Schutz vor neuerlichem Auftreten von lebensbedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien; Behandlung von symptomatischen, anfallsartig auftretenden ventrikulären Tachyarrhythmien.

Supraventrikulären Arrhythmien

Prophylaxe von paroxysmaler Vorhoftachykardie, paroxysmalem Vorhofflimmern, paroxysmaler AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, paroxysmaler AV-Reentry-Tachykardie mit einer akzessorischen Leitung und paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie nach operativen Eingriffen; Stabilisierung des normalen Sinusrhythmus nach Konversion von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

Sotacor wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Beginn der Behandlung sowie jede Dosisänderung soll nur unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen (Kontrolle des EKG mit Messung des frequenzkorrigierten QT-Intervalles, Überprüfung der Nierenfunktion, des Elektrolythaushaltes und der Begleitmedikationen) (siehe Abschnitt 4.4.).

Die Dosierung sollte individuell in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und des Ansprechens des Patienten erfolgen. Proarrhythmien können nicht nur zu Behandlungsbeginn, sondern auch bei jeder Dosiserhöhung auftreten.

Das folgende Dosierungsschema wird empfohlen:

Die Initialdosis für Erwachsene beträgt 80 mg als Einzeldosis oder aufgeteilt auf zwei Dosen zu je 40 mg im Abstand von 12 Stunden. Die Dosis sollte langsam gesteigert werden. Die Anpassung der oralen Dosierung von Sotalol soll schrittweise bis zum Erreichen des Steady-state-Spiegels unter Einhaltung von 3tägigen Abständen zwischen den Dosiserhöhungen und unter Überwachung des QT-Intervalls erfolgen.

Die meisten Patienten sprechen auf Tagesdosen zwischen 160 und 320 mg an, verabreicht in zwei Dosen mit einem Dosisintervall von ca. 12 Stunden.

Zur Prophylaxe von supraventrikulären Arrhythmien wird eine Zieldosierung von 320 mg täglich empfohlen, auf 2 Dosen verteilt verabreicht in etwa 12stündigen Abständen. Eine Ausnahme bildet die Prophylaxe nach Herzoperationen, wo die empfohlene Zieldosierung 240 mg täglich beträgt, auf 2 Dosen verteilt, verabreicht in etwa 12stündigen Abständen.

Bei Patienten mit lebensbedrohlichen refraktären ventrikulären Arrhythmien können Dosen von 480 bis 640 mg/ Tag gegeben werden, wenn der zu erwartende Nutzen das Risiko (Proarrhythmien) überwiegt (siehe Abschnitt 4.4.)

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Da Sotalol hauptsächlich renal ausgeschieden wird, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) die Dosis entsprechend angepasst werden.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	***Empfohlene Dosis***
30 - 60	1/2 der empfohlenen Dosis
10 - 30	1/4 der empfohlenen Dosis
<10	kontraindiziert

Die Kreatinin-Clearance kann vom Serumkreatinin mit Hilfe der Formel nach Cockcroft und Gault berechnet werden:

Männer: $\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$

Frauen: idem x 0,85

Ist das Serumkreatinin in µmol/l angegeben, ist der Wert durch 88,4 zu dividieren (1 mg/dl = 88,4 µmol/l).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche:

Sotacor wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren):

Das Alter als solches macht eine Anpassung der Initialdosis nicht erforderlich. Eine altersbedingte Nieren-

funktionsstörung kann eine Dosisanpassung erfordern (siehe Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit 1 – 2 Stunden vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Sick-Sinus Syndrom, sinuatrialer Block bei Patienten ohne Herzschrittmacher
- AV-Block 2. und 3. Grades bei Patienten ohne Herzschrittmacher
- angeborener oder erworbener QT-Verlängerung, oder Einnahme von Pharmaka, die möglicherweise eine QT-Intervallverlängerung bewirken
- Torsade de pointes, oder Einnahme von Pharmaka, die möglicherweise eine Torsades de pointes-Symptomatik bewirken
- Prinzmetal-Angina pectoris
- symptomatische Sinusbradykardie
- dekompensierte oder digitalisrefraktäre Herzinsuffizienz (einschließlich Rechtsherzinsuffizienz bei pulmonaler Hypertonie)
- akuter Herzinfarkt
- kardiogener Schock
- Anästhesie, die eine myocardiale Depression hervorruft
- unbehandeltes Phäochromozytom
- Hypotonie (außer verursacht durch Arrhythmien)
- Raynaud-Syndrom und andere schwere periphere Durchblutungsstörungen
- Bronchospasmen, Asthma bronchiale oder chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen in der Anamnese
- metabolische Acidose (einschließlich diabetische Ketoacidose)
- schwere Niereninsuffizienz oder Nierenversagen (Kreatinin-Clearance <10 ml/min)
- Kombination mit MAO-A-Hemmern (siehe auch Abschnitt 4.5)
- Kombination mit Floctafenin (siehe auch Abschnitt 4.5)
- Hypomagnesiämie
- Hypokaliämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Plötzliches Absetzen:

Bei manchen Patienten wurde nach Absetzen der ß-Blockertherapie eine Überempfindlichkeit gegen Katecholamine beobachtet. Schweregrad und Anfallshäufigkeit von Angina pectoris können sich verstärken, Arrhythmien und in einigen Fällen Herzinfarkt auftreten. Eine latente Koronarinsuffizienz kann akut werden oder es kann Hypertonie auftreten. Die Patienten, vor allem jene mit ischämischer Herzerkrankung, sollten deshalb bei Absetzen von Sotalol sorgfältig überwacht werden. Wenn möglich, sollte die Dosis innerhalb von ein bis zwei Wochen schrittweise verringert werden, während gleichzeitig, falls erforderlich, eine geeignete Ersatztherapie begonnen werden sollte.

Proarrhythmien:

Die Verschlimmerung bereits bestehender Arrhythmien oder das Auftreten neuer Arrhythmien gehören zu den gefährlichsten Nebenwirkungen antiarrhythmisch wirkender Substanzen. Medikamente, die das QT-Intervall verlängern, können zu Torsade de pointes führen, eine bedingt durch die Verlängerung des QT-Intervalls ausgelöste polymorphe ventrikuläre Tachykardie. Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, dass das Risiko des Auftretens von Torsade de pointes mit einer Verlängerung des QT-Intervalles, Verringerung der Herzfrequenz, Senkung von Serumkalium und -magnesium, hohen Plasmakonzentrationen von Sotalol oder anderen Medikamenten, die Torsade des pointes verursachen können, wie z.B. Diuretika, Antidepressiva, Phenothiazine und Klasse I-Antiarrhythmika steigt. Bei Frauen ist das Risiko eines Auftretens von Torsade de pointes höher.

Torsade de pointes treten häufig nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung auf und klingen beim Großteil der Patienten spontan ab. Ihre Häufigkeit ist dosisabhängig. Obwohl Torsade de pointes in den meisten Fällen selbstlimitierend sind oder Symptome wie z.B. Synkope zeigen, können sie zu Kammerflimmern degenerieren.

Inzidenz schwerer Proarrhythmien* per Dosis, bei Patienten mit anhaltender VT/VF		
tägliche Dosis	***Inzidenz schwerer***	***Patienten***
[mg]	***Proarrhythmien****	***[n]***
1 - 80	0	(0/ 72)
81 - 160	0.5%	(4/838)
161 - 320	1.8%	(17/960)

321 - 480	4.5%	(21/471)
481 - 640	4.6%	(15/327)
>640	6.8%	(7/103)

* Torsade de pointes oder neue anhaltende VT/VF

Während klinischer Studien kam es bei 4,3% von 3257 Patienten mit Arrhythmien zu neuen oder verschlimmerten ventrikulären Rhythmusstörungen, darunter auch zu anhaltender ventrikulärer Tachykardie (ca. 1%) und Torsade de pointes (2,4%). Außerdem wurden bei ca. 1% der Patienten Todesfälle in einen möglichen Zusammenhang mit dem Medikament gebracht. Bei Patienten mit anderen, weniger schwerwiegenden ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien betrug die Häufigkeit von Torsade de pointes 1% bzw. 1,4%.

Ausgeprägte Verlängerung des QT-Intervalls sowie Kardiomegalie oder dekompensierte Herzinsuffizienz in der Anamnese sind andere Risikofaktoren für Torsade de pointes. Für Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie und dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese ist das Risiko des Auftretens schwerer Arrhythmien am größten (7%).

Mit proarrhythmischen Effekten ist nicht nur zu Beginn der Therapie, sondern bei jeder Dosiserhöhung zu rechnen. Proarrhythmien treten häufig innerhalb von sieben Tagen nach Behandlungsbeginn bzw. bei einer Höherdosierung auf. Eine Initialdosis von 80 mg zweimal täglich mit anschließender schrittweiser Auftitration senkt das Proarrhythmie-Risiko.

Bei einer EKG-Überwachung unmittelbar vor oder nach den Episoden zeigen sich in der Regel ein deutlich verlängertes QT-Intervall sowie ein deutlich verlängertes QTc-Intervall. Sotalol wurde in klinischen Studien normalerweise nicht an Patienten verabreicht, die vor Behandlungsbeginn ein QTc-Intervall von mehr als 450 msec aufwiesen. Bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall muss Sotalol sehr vorsichtig titriert werden. Sotalol sollte bei einem QTC von 480 msec nur mit Vorsicht verabreicht werden, bei einem QTC >550 msec sollte die Dosis reduziert oder die Therapie abgebrochen werden. Auf Grund der zahlreichen Risikofaktoren, die mit Torsade de pointes verbunden sind, sollte Sotalol, unabhängig vom QTC-Intervall, nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Störungen des Elektrolythaushalts:

Bei Patienten mit Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte SOTACOR erst nach Wiederherstellung des Elektrolythaushaltes angewendet werden, da Störungen des Elektrolythaushaltes den Grad der QT-Verlängerung und das Risiko von Torsade de pointes vergrößern. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die an schwerer oder anhaltender Diarrhoe leiden, oder Patienten, die gleichzeitig Medikamente, die die Magnesium-und/oder Kaliumausscheidung fördern, erhalten. Dies ist besonders bei Patienten von Bedeutung, die gleichzeitig mit Substanzen behandelt werden, die zu Störungen des Elektrolythaushalts führen können (z.B. Thiazid-Diuretika).

Dekompensierte Herzinsuffizienz:

ß-Blockade kann die Kontraktilität des Herzen weiter senken und eine Herzinsuffizienz verschlimmern. Besondere Vorsicht ist deshalb bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, die mit z.B. ACE- Hemmern, Diuretika, Digitalis, etc. therapiert werden, geboten. Die Therapie sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen und langsam gesteigert werden. Bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz ist die Wahrscheinlichkeit einer proarrhythmischen Wirkung erhöht.

Frischer Myokardinfarkt:

Bei Postinfarkt-Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion muss das Nutzen/Risikoverhältnis einer Sotalolverabreichung sehr sorgfältig erwogen werden. Sorgfältige Überwachung und Dosistitration sind zu Therapiebeginn und beim Follow-up entscheidend. Sotalol sollte bei Patienten mit linksventrikulärer Auswurffraktion ≤40% ohne schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien nicht verabreicht werden.

Veränderungen des EKG:

Verlängerung des QT-Intervalles >550 msec kann ein Zeichen von Toxizität sein und sollte vermieden werden. Sinusbradykardie (Herzfrequenz <50/min) trat bei Patienten unter Sotalol in klinischen Studien mit einer Häufigkeit von 13% auf. Bradykardie erhöht das Risiko von Torsade de pointes. Sinuspausen, Sinusarrest und Sinusknotendysfunktion treten bei weniger als 1% der Patienten auf. Die Inzidenz von AV-Blocks 2. oder 3. Grades beträgt ca. 1%.

Anaphylaxie:

Durch Allergene hervorgerufene Überempfindlichkeitsreaktionen können während der Einnahme von ß-Blockern in verstärkter Form auftreten. Es ist zu beachten, dass diese Patienten möglicherweise nicht auf therapeutisch übliche Dosen Adrenalin ansprechen.

Narkose:

Sotalol sollte, wie bei allen anderen ß-Blockern, bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, nur mit Vorsicht angewendet werden. Anästhetika, die eine myocardiale Depression hervorrufen, wie z.B. Cyclopropan oder Trichlorethylen, sollen nicht in Kombination mit Sotalol verwendet werden.

Diabetes mellitus:

Sotalol sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus, vor allem mit latenten Diabetes, oder spontanen Hypoglykämien in der Anamnese nur mit Vorsicht angewendet werden, da ß-Blockade Symptome einer akuten Hy-

poglykämie, z.B. Tachykardie, verschleiern kann.

Thyreotoxikose:

ß-Blockade kann klinische Symptome von Hyperthyreose (Tachykardie) maskieren. Bei Patienten, die möglicherweise eine Thyreotoxikose entwickeln, dürfen ß-Blocker keinesfalls abrupt abgesetzt werden, da sich die Symptome einer Hyperthyreose bis zu einer thyreotoxischen Krise verschlimmern können.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Da Sotalol keinem First-Pass-Effekt unterliegt, zeigen sich bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Veränderungen der Eliminationsrate von Sotalol.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Sotalol wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, durch glomeruläre Filtration und in einem geringen Ausmaß durch tubuläre Sekretion. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion (gemessen durch Serumkreatinin oder Kreatininclearance), der Eliminations-Halbwertszeit von Sotalol und seiner Ausscheidung über den Harn. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2.).

AV-Block 1. Grades:

Aufgrund seiner negativen Beeinflussung der Überleitungszeit darf Sotalol bei Patienten mit AV-Block Grad 1 nur mit Vorsicht angewendet werden.

Schwere allergische Rhinitis:

Eine obstruktive Atemstörung kann verstärkt werden.

Periphere Durchblutungsstörungen:

Bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen sollten Beta-Blocker nur vorsichtig angewendet werden, da eine Verschlechterung auftreten kann.

Psoriasis:

In seltenen Fällen führten Betablocker zu einer Exazerbation der Symptome von Psoriasis vulgaris.

Dieses Arzneimittel enthält 107,6 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit seltenen angeborenen Störungen wie Galactoseintoleranz, LAPP-Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

Antiarrhythmika

Sotalol soll nicht gleichzeitig mit Antiarrhythmika der Klasse I und III verabreicht werden, da dies das Risiko proarrhythmischer Effekte erhöht. Dies gilt in verstärktem Maße für Antiarrhythmika der Klasse Ia, wie Disopyramid, Chinidin und Procainamid sowie für andere Antiarrhythmika, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen, wie Amiodaron, Bretylium und Bepridil, da dies mit einem höheren Risiko von Torsade de pointes verbunden ist. Die gleichzeitige Gabe von anderen ß-Blockern kann zu einer Verstärkung der Klasse II-Effekte führen.

Andere QT-verlängernde Medikamente

Sotalol sollte mit anderen Medikamenten wie Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva, Sultoprid, Dephemanil, Terfenadin, Astemizol, Erythromycin (intravenös) und bestimmten Chinolon-Antibiotika (Sparfloxacin, Grepafloxacin), die das QT-Intervall verlängern, nicht verabreicht werden. Vincamin, Fenoxedil, Halofantrin und Pentamidin erhöhen ebenfalls das Risiko für Torsade de pointes.

Floctafenin

ß-Blocker können die durch Floctafenin induzierten kompensatorischen kardiovaskulären Reaktionen (z. B. Hypotonie oder Schock) verhindern.

MAO-A-Hemmer

Nicht empfohlene Kombinationen:

Kalziumkanalblocker

Hypotonie, Bradykardie, Überleitungsstörungen und Herzversagen sind die häufigsten Nebenwirkungen bei der kombinierten Gabe von ß-Blockern und Kalziumkanalblockern.

Die gleichzeitige Gabe von ß-Blockern mit kardiodepressiven Kalziumkanalblockern (z.B. Verapamil, Diltiazem) sollte wegen additiver Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitung oder Ventrikelfunktion vermieden werden.

Diuretika, die zu Kaliumverlust führen

Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie können auftreten und erhöhen so das Risiko für Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Medikamente, die die Kaliumausscheidung fördern

Amphothericin B (intravenös), Kortikoide (systemisch) und einige Laxantien können ebenfalls Hypokaliämie verursachen. Deshalb sollen die Kaliumplasmaspiegel regelmäßig überprüft und entsprechend korrigiert werden, wenn diese Medikamente gleichzeitig mit Sotalol verabreicht werden.

Narkotika

Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Sotalol mit Anästhetika (z.B. Cyclopropan, Trichlorethylen), die zu kardialer Depression führen können.

Trizyklische Antidepressiva, Alkohol

Eine gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva oder auch Alkohol und Sotalolhydrochlorid sollte wegen einer möglicherweise erleichterten Auslösbarkeit von Kammerarrhythmien (Einzelfälle sind beschrieben) unterlassen werden.

Kombinationen, die mit Vorsicht angewendet werden sollen:

Clonidin:

Im Fall der gleichzeitigen Anwendung anderer blutdrucksenkender Mittel (z.B. Clonidin) kann eine Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung oder eine paradoxe Reaktion (Anstieg des Blutdrucks durch Stimulation der Alpha-Rezeptoren) auftreten.

Nach Absetzen von Clonidin wurde eine Potenzierung des Rebound-Effektes durch ß-Blocker beobachtet. Deshalb sollten ß-Blocker einige Tage vor dem Absetzen von Clonidin ausschleichend abgesetzt werden.

Digitalisglykoside:

Einzel- oder Mehrfachdosen von Sotalol haben keinen signifikanten Einfluss auf den Serumdigoxinspiegel, allerdings treten Proarrhythmien häufiger bei Patienten auf, die gleichzeitig Digitalisglykoside erhalten. Dies ist möglicherweise auf die Herzinsuffizienz zurückzuführen, ein bekannter Risikofaktor für Proarrhythmien. Die Kombination ß-Blocker und Digitalisglykoside kann die AV-Überleitungszeit verlängern.

Medikamente, die die Katecholaminausscheidung fördern:

Reserpin, Guanethidin oder α-Methyldopa können in Kombination mit ß-Blockern zu einer dramatischen Senkung des ruhenden Sympathikustonus führen. Die Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Hypotonie und/oder deutliche Bradykardie mit Synkopen überwacht werden.

Insulin und orale Antidiabetika:

Da ß-Blocker den Blutzuckerspiegel erhöhen können, sollte die Dosierung von Insulin und oralen Antidiabetika entsprechend angepasst werden. Die Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie) können verschleiert werden.

MAO-B-Hemmer:

Theoretisch könnte eine signifikante Blutdruckerhöhung bis 14 Tage nach Absetzen einer MAO-B-Hemmer-Behandlung auftreten.

Neuromuskulär blockierende Stoffe wie Tubocurarin:

ß-Blocker können die neuromuskuläre Blockade verstärken.

ß-2-Rezeptoragonisten:

Bei gleichzeitiger Anwendung von ß-2-Rezeptor-Agonisten wie z.B. Salbutamol, Terbutalin und Isoprenalin mit Sotalol kann es vorkommen, dass die Dosierung des ß-2-Rezeptor-Agonisten erhöht werden muss.

NSAR:

Nichtsteroidale Antirheumatika könnten den blutdrucksenkenden Effekt von Beta-Blockern abschwächen.

Laborwerte:

Bei der Anwendung von photometrischen Methoden zur Bestimmung des Metanephrins im Harn kann Sotalol einen erhöhten Wert vortäuschen. Bei Patienten mit Phäochromozytom, die mit Sotalol behandelt werden, sollte der Harn mittels HPLC-Methode mit Festphasenextraktion untersucht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Im Tierversuch waren keine teratogenen und embryotoxischen Effekte nachweisbar. Obwohl keine kontrollierten Studien an schwangeren Frauen vorliegen, wurde nachgewiesen, dass Sotalol placentagängig ist und in die Amnionflüssigkeit übertritt. ß-Blocker senken die Durchblutung der Placenta, was zu intrauterinem Tod des Fötus oder zu Fehl- und Frühgeburt führen kann. Beim Fötus, Neugeborenen und Säugling können unerwünschte Wirkungen wie Hypoglykämie und Bradykardie auftreten. Beim Neugeborenen besteht ein erhöhtes Risiko von postnatalen kardialen oder pulmonalen Komplikationen. Sotalol sollte daher während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation und unter sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung und ärztlicher Überwachung angewandt werden.

Stillzeit:

Da die meisten ß-Blocker, vor allem die lipophilen Verbindungen, in die Muttermilch übergehen, kann das Stillen während der Einnahme nicht empfohlen werden.

Fertilität:

Die Wirkung von Sotalol auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Wirkungen auf die Fertilität wurden bei hohen Dosen, die zu offensichtlichen Anzeichen von Toxizität führten (siehe Abschnitt 5.3), an Ratten und Kaninchen beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obwohl keine Daten vorliegen, dass Sotalol diese Fähigkeiten beeinflusst, ist beim Lenken von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten, da häufig Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8.)

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind zumeist auf die ß-blockierende Wirkung zurückzuführen, sind normalerweise vorübergehend und erzwingen selten eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Therapie. Nach Reduktion der Dosis verschwinden sie im Allgemeinen. Hierzu gehören Atemnot, Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmer-

zen, Fieber, übermäßige Bradykardie und/oder Hypotonie. Wenn diese Nebenwirkungen auftreten, verschwinden sie normalerweise nach einer Dosisreduktion. Am häufigsten treten durch Proarrhythmien verursachte Nebenwirkungen, einschließlich Torsade de pointes auf (siehe Abschnitt 4.4.).
Die Inzidenz der Nebenwirkungen wird nach folgendem Schema definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10) gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) selten (≥1/10.000, <1/1.000) sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie, Dyspnoe, Brustschmerzen, Palpitationen, Ödeme, Abnormalitäten im EKG, Proarrhythmien, Synkopen, Herzinsuffizienz, Präsynkopen, Torsade de pointes

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Asthenie, Synkopen, Präsynkopen, Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen
Gelegentlich: Konjunktivitis
Sehr selten: Keratokonjunktivitis
Verminderung des Tränenflusses (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten!)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Hörstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Bei Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen kann Atemnot ausgelöst werden. Sehr selten: Allergische Bronchitis mit Fibrosierung

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Blähungen, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Rötung, Juckreiz
Gelegentlich: Alopezie
Nicht bekannt: Exazerbation einer Psoriasis

Skelettmuskulatur-,Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe, Muskelschwäche

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie: Zeichen eines erniedrigten Blutzuckers (insbesondere Tachykardie) können unter Sotalol-Therapie verschleiert werden. Dies ist vor allem bei strengem Fasten sowie bei Diabetikern und bei Patienten mit einer Anamnese spontaner Hypoglykämien zu beachten.
Fettstoffwechselstörungen: Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride, Verminderung des HDL-Cholesterols.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie
Nicht bekannt: Raynaud Syndrom, Verschlechterung einer Claudicatio intermittens, schmerzhafte, kalte Extremitäten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Die Bildung von antinukleären Antikörpern wurde beobachtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Sexuelle Dysfunktion

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlafstörungen, Depressionen, Parästhesie, Angstzustände, Stimmungsschwankungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, verstärkte Traumaktivität

Insgesamt machten in Studien zu Herzrhythmusstörungen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 18% aller Patienten den Abbruch der Studie notwendig. In Studien an Patienten mit einer Arrhythmie zeigte sich, dass insbesondere folgende Nebenwirkungen zum Absetzen von Sotalol führten: Müdigkeit 4%, Bradykardie (<50/min) 3%, Dyspnoe 3%, Proarrhythmien 2%, Asthenie 2% und Schwindel 2%.
In klinischen Studien erhielten 3256 Patienten mit Herzrhythmusstörungen (1363 mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie) oral Sotalol, 2451 davon über mindestens zwei Wochen. Die wichtigsten unerwünschten Ereignisse waren Torsade de pointes und andere neu auftretende schwere ventrikuläre Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4). Sie traten mit folgenden Häufigkeiten auf:

Patientenpopulationen			
	VT/VF (n=1.363)	***NSVT/VES (n=946)***	***SVA (n=947)***
Torsade de Pointes	4,1%	1,0%	1,4%

Anhaltende VT/VF	1,2%	0,7%	0,3%

VT = ventrikuläre Tachykardie; VF =Vorhofflimmern; NSVT = nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie; VES = ventrikuläre Extrasystolen; SVA = supraventrikuläre Arrhythmie

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Überdosierung

Absichtliche oder irrtümliche Überdosierung mit Sotalol führte selten zum Tod. Sotalol kann durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.

Symptome und Behandlung von Überdosierungen:

Hinweise auf eine Überdosierung sind meist eine besonders schnell oder stark auftretende Bradykardie, Hypotonie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Bronchospasmen und/oder Hypoglykämie, bei sehr hohen Dosen werden noch folgende klinische Symptome beobachtet: Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachyarrhythmien, Torsade de pointes.

Bei Auftreten einer Überdosierung sollte Sotalol abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden. Zusätzlich werden noch folgende therapeutischen Maßnahmen, falls erforderlich, empfohlen:

Bradykardie:

Atropin (0,5 - 2 mg i.v.) oder ein anderes Anticholinergikum, Isoprenalin (5 – 25 µg/min, langsam i.v.) oder transvenöse Herzstimulation.

AV-Block (2. und 3. Grades):

Transvenöse Herzstimulation.

Hypotonie:

Adrenalin und Noradrenalin sollte der Vorzug vor Isoprenalin gegeben werden, abhängig von den Begleitsymptomen.

3Bronchospasmus:

ß-2-Sympathomimetika oder Theophyllin.

Torsade de pointes:

DC-Kardioverter, transvenöse Herzstimulation, Adrenalin und/oder Magnesiumsulfat.

Die beta-adrenerge Wirkung kann durch langsame i.v. Infusion von Isoprenalin oder von Dobutamin abgeschwächt werden, bis sich der gewünschte Effekt einstellt.

Bei unzureichender Wirksamkeit kann Isoprenalin gleichzeitig mit Dopamin verabreicht werden.

Bleibt die Therapie weiterhin erfolglos, so kann eine i.v. Verabreichung von 8 – 10 mg Glukagon erwogen werden. Bei Bedarf kann eine zweite Injektion innerhalb einer Stunde gegeben werden, gefolgt, wenn erforderlich, von einer i.v. Infusion von Glukagon mit einer Infusionsrate von 1 – 3 mg/Stunde.

Die Gabe von Ca^{2+} oder die Anwendung eines Schrittmachers sind ebenfalls zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, nicht selektiv.

ATC Code: C07AA07

Sotalol gehört zur Gruppe der nicht-selektiven Betablocker. Es wirkt als Antagonist der Sympathikus-Neurotransmitter durch kompetitive Verdrängung im Bereich der sympathischen Nervenendigungen an den β-Rezeptoren. Damit kommt es zu einer Abnahme der Kontraktionskraft des Herzmuskels und der Herzfrequenz. Sotalol hat keine intrinsische sympathikomimetische Aktivität (ISA) und auch keinen lokalanästhetischen Effekt, wirkt aber als Klasse-III-Antiarrhythmikum

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von oralem Sotalol ist praktisch vollständig (>90%). Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 2,5 – 4 Stunden nach oraler Anwendung und steady-state-Spiegel innerhalb von 2 – 3 Tagen erreicht. Die Resorption wird um 20% verringert, wenn Sotalol zum Essen verabreicht wird.

Verteilung

Sotalol wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Im Dosisbereich von 40 – 640 mg/Tag verhält sich der Plasmaspiegel dosisabhängig. Aufgrund seiner Hydrophilie überschreitet Sotalol kaum die Blut-Hirn-Schranke, nur ca. 10% der Plasmakonzentration konnten in der Cerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen wer-

den.

Biotransformation

Sotalol wird nicht metabolisiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10 – 20 Stunden.

Die Elimination erfolgt primär über die Niere (siehe Abschnitt 4.2.), ca. 80 – 90% der Dosis werden mit dem Harn ausgeschieden, der Rest über die Faeces. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis entsprechend angepasst werden.

Kinetik bei bestimmten Populationen

Die Pharmakokinetik ist altersunabhängig, obwohl eingeschränkte Nierenfunktion bei älteren Patienten die Eliminationsrate senkt und dadurch die Wirkstoffakkumulierung steigert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten auf der Basis konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität zeigen keine besonderen Risiken für den Menschen.

Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Sotalolhydrochlorid ergeben. In Dosierungen, die oberhalb der humantherapeutischen Dosis lagen, traten embryoletale Effekte bei Ratten und Kaninchen, sowie erniedrigte Geburtsgewichte, veränderte Rezeptorendichten im Gehirn und Verhaltensänderungen bei Ratten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Zellulose, Maisstärke, hochdisperses Siliziumdioxid, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung Packungsgrößen: 20, 30 und 50 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Bristol-Myers Squibb GesmbH
1200 Wien

8. Zulassungsnummer

17.797

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. März 1984 / 22. August 2006

10. Stand der Information

Mai 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.