

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sotalol Viatris 160 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 160 mg sotalolhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte platte tablet, met afgeschuinde kanten met "SL" breeklijn "160" op één zijde en niets op de andere zijde, 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 voor gebruik bij volwassenen voor:

Ventriculaire aritmie:

- behandeling van levensbedreigende ventriculaire tachyritmie
- behandeling van symptomatische niet-aanhoudende ventriculaire tachyritmie

Supraventriculaire aritmie:

- profylaxis van paroxysmale atriale tachycardie, paroxysmale atriumfibrillatie, paroxysmale A-V nodale cirkeltachycardie, paroxysmale A-V cirkeltachycardie met gebruik van accessoire paden, en paroxysmale supraventriculaire tachycardie na hartchirurgie
- behoud van een normaal sinusritme na conversie van atriumfibrillatie of atriumflutter

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Bij de start van de behandeling met Sotalol Viatris tabletten of bij aanpassing van de dosis moet een geschikt medisch onderzoek worden uitgevoerd met controle van het EKG met meting van het gecorrigeerde QT-interval, een controle van de nierfunctie, de elektrolytenbalans en de concomitante medicatie (zie rubriek 4.4).

Net zoals met andere antiaritmica verdient het aanbeveling dat Sotalol Viatris tabletten wordt gestart en dat de dosis wordt verhoogd in een instelling waar het hartritme kan worden gevolgd en beoordeeld. De dosis moet individueel worden aangepast aan de hand van de individuele respons van de patiënt. Er kunnen niet alleen proaritmische effecten optreden bij de start van de behandeling, maar ook bij elke dosisverhoging.

Gezien de  $\beta$ -adrenergeblokkerende eigenschappen mag een behandeling met Sotalol Viatris tabletten niet plots worden stopgezet, vooral niet bij patiënten met ischemisch hartlijden (angina pectoris, voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct) of hypertensie, om verergering van de aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Het volgende doseerschema kan worden aanbevolen:

De startdosis is 80 mg, toegediend in een of in twee giften.

De orale dosering van Sotalol Viatris tabletten moet geleidelijk worden verhoogd met tussenpauzes van 2-3 dagen om een evenwichtstoestand te bereiken en het QT-interval te kunnen controleren. De meeste patiënten reageren op een dagdosis van 160 tot 320 mg, toegediend in twee giften met een interval van ongeveer 12 uur. Sommige patiënten met levensbedreigende refractaire ventriculaire aritmie kunnen dosissen nodig hebben tot 480 - 640 mg/dag; maar die dosissen mogen alleen worden voorgeschreven als de mogelijke voordelen opwegen tegen het verhoogd risico op bijwerkingen, voornamelijk op proaritmie (zie rubriek 4.4).

#### *Gestoorde nierfunctie*

Aangezien sotalol vooral in de urine wordt uitgescheiden, moet de dosis aan de hand van volgende tabel worden verlaagd als de creatinineklaring lager is dan 60 ml/min:

<b><u>Creatinineklaring (ml/min)</u></b>	<b><u>Aangepaste dosering</u></b>
> 60	Aanbevolen dosering Sotalol Viatris tabletten
30 - 60	1/2 van de aanbevolen dosering Sotalol Viatris tabletten
10 - 30	1/4 van de aanbevolen dosering Sotalol Viatris tabletten
< 10	Te vermijden

Gezien het hoge risico op proaritmie bij patiënten met creatinineklaring lager dan 30 ml/min, moet sotalol aan deze patiënten voorzichtig worden toegediend.

De creatinineklaring kan worden geschat op basis van het serumcreatinine met de formule van Cockroft en Gault:

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

$$\text{Vrouwen:} \quad \text{idem} \times 0,85$$

Als het serumcreatinine wordt uitgedrukt in  $\mu\text{mol/l}$ , deel de waarde dan door 88,4 (1 mg/dl = 88,4  $\mu\text{mol/l}$ ).

#### *Gestoorde leverfunctie*

Aangezien sotalol niet onderworpen is aan eerstestapagemetabolisme vertonen patiënten met een gestoorde leverfunctie geen verandering in de klaring van sotalol. De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en de werkzaamheid van Sotalol Viatris bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet aangetoond. Er is geen relevante toepassing van sotalol bij pediatrische patiënten.

#### Wijze van toediening

Uitsluitend voor orale toediening.

### **4.3 Contra-indicaties**

Sotalol Viatris mag niet worden gebruikt bij tekenen van:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ziektesinussyndroom
- tweede- en derdegraads AV-hartblok, tenzij een functionele pacemaker aanwezig is
- congenitale of verworven lange QT-syndromen
- torsade de pointes
- symptomatische sinusbradycardie
- ongecontroleerd congestief hartfalen
- cardiogene shock
- anesthesie die myocarddepressie veroorzaakt
- bradycardie < 50 bpm
- onbehandeld feochromocytoom
- hypotensie (behalve indien veroorzaakt door aritmie)
- syndroom van Raynaud en ernstige perifere circulatiestoornissen
- voorgeschiedenis van chronisch obstructief longlijden of astma
- metabole acidose
- nierfalen (creatinineklaring < 10 ml/min)
- De intraveneuze toediening van de calciumantagonisten verapamil of diltiazem of andere antiaritmica (zoals disopyramide) is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met sotalolhydrochloride (behalve in geval van intensivecaregeneeskunde).

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

*Plotse stopzetting:* overgevoeligheid voor catecholamines is waargenomen bij patiënten bij wie de behandeling met een bètablokker wordt stopgezet. Er zijn zeldzame gevallen gemeld van verergering van angina pectoris, aritmie en in sommige gevallen myocardinfarct als een behandeling met een bètablokker plots werd stopgezet. Patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd als een chronische behandeling met sotalol wordt stopgezet, vooral als ze ischemisch hartlijden vertonen. Indien mogelijk moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd over een periode van één tot twee weken. Aangezien aandoeningen van de coronaire arteriën vaak voorkomen en mogelijk niet worden ontdekt bij patiënten die sotalol krijgen, kan plotse stopzetting bij patiënten met aritmie latente coronaire insufficiëntie demaskeren. Bovendien kan hypertensie optreden.

**Proaritmie:** de gevaarlijkste bijwerking van antiaritmica van klasse III is de verergering van een vooraf bestaande aritmie of de uitlokking van een nieuwe aritmie. Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen kunnen torsade de pointes veroorzaken, een polymorfe ventriculaire tachycardie geassocieerd met een verlenging van het QT-interval. De ervaring tot dusver wijst erop dat er een verband bestaat tussen het risico op torsade de pointes en verlenging van het QT-interval, daling van de hartslag, daling van het serumkalium en –magnesium (bijvoorbeeld als gevolg van diureticagebruik), hoge sotalolconcentraties in het plasma (bijvoorbeeld als gevolg van overdosering of nierinsufficiëntie) en het gelijktijdig gebruik van sotalol en andere geneesmiddelen zoals antidepressiva en klasse I-antiaritmica die in verband worden gebracht met torsade de pointes (zie rubriek 4.5). Vrouwen kunnen een hoger risico lopen om torsade de pointes te ontwikkelen.

Ecg-monitoring onmiddellijk voor of na de episodes toont meestal een significante verlenging van het QT-interval en een significante verlenging van het QTc-interval aan. In klinische studies werd sotalol over het algemeen niet toegediend aan patiënten die voor de behandeling een QTc-interval van meer dan 450 msec hadden. De dosis van sotalol moet zeer voorzichtig worden opgevoerd bij patiënten met een verlenging van het QT-interval.

De incidentie van torsade de pointes is dosisafhankelijk. Torsade de pointes treedt meestal op binnen 7 dagen na het begin van de behandeling of de dosisverhoging, en verdwijnt bij de meeste patiënten spontaan. Hoewel de meeste episodes van torsade de pointes zelfbeperkend zijn of gepaard gaan met symptomen (bv. syncope), kunnen ze uitmonden in ventrikelfibrillatie.

Klinische studies naar aritmie: tijdens klinische studies heeft 4,3% van de 3.257 patiënten met aritmie een nieuwe of verergerde ventrikularitmie vertoond, met inbegrip van aanhoudende ventriculaire tachycardie (ongeveer 1%), en torsade de pointes (2,4%). Daarnaast werden sterfgevallen bij ongeveer 1% van de patiënten beschouwd als mogelijk gerelateerd aan het geneesmiddel. Bij patiënten met andere, minder ernstige ventriculaire en supraventriculaire aritmieën bedroeg de incidentie van torsade de pointes respectievelijk 1% en 1,4%.

Zoals hieronder aangegeven waren ernstige gevallen van proaritmie, met inbegrip van torsade de pointes dosisafhankelijk:

<b>Percentuele incidentie van ernstige proaritmie* per dosis bij patiënten met aanhoudende VT/VF</b>		
<b>dagdosis (mg)</b>	<b>Incidentie van ernstige proaritmie*</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 aanhoudende VT/VF

In klinische studies bij patiënten met aanhoudende VT/VF was de incidentie van ernstige proaritmie (torsade de pointes of nieuwe aanhoudende VT/VF) <2% bij dosissen tot 320 mg. Bij hogere dosissen steeg de incidentie met meer dan factor 2.

Andere risicofactoren voor torsade de pointes waren een te sterke verlenging van het QTc en een voorgeschiedenis van cardiomegalie of congestief hartfalen. Patiënten met aanhoudende ventriculaire tachycardie en een voorgeschiedenis van congestief hartfalen lopen het hoogste risico op ernstige proaritmie (7%).

Er moet niet alleen rekening worden gehouden met de mogelijkheid van proaritmische effecten bij de start van de behandeling, maar ook bij elke verhoging van de dosis. Die effecten treden meestal binnen 7 dagen na de start van de behandeling of na een dosisverhoging op. Het risico op proaritmie is kleiner als de behandeling wordt gestart met 80 mg en als die dosis daarna geleidelijk wordt verhoogd. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die al sotalol krijgen als het QTc onder behandeling langer is dan 500 msec, en er moet ernstig worden overwogen om de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten als het QTc-interval langer is dan 550 msec. Aangezien er meerdere risicofactoren bestaan voor torsade de pointes, is voorzichtigheid echter geboden ongeacht de lengte van het QTc-interval.

*Elektrolytenstoornissen:* Sotalol Viatris mag pas worden gebruikt bij patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie na correctie van die afwijkingen; die stoornissen kunnen de mate van QT-verlenging versterken en het risico op torsade de pointes verhogen. Er moet speciaal aandacht worden besteed aan het elektrolyten- en zuur-base-evenwicht bij patiënten met ernstige of langdurige diarree of patiënten die tegelijkertijd magnesium- en/of kaliumafdrijvende middelen krijgen.

*Congestief hartfalen:* bètablokkers kunnen de contractiliteit van het myocard verder verminderen en ernstiger hartfalen uitlokken. Voorzichtigheid is geboden als een behandeling wordt gestart bij patiënten met een gestoorde linkerventrikelfunctie die onder controle is met een behandeling (bv. ACE-remmers, diuretica, digitalis, enz.); een lagere startdosis en voorzichtige verhoging van de dosering krijgen dan de voorkeur.

*Recent MI:* bij patiënten met een voorgeschiedenis van infarct en gestoorde linkerventrikelfunctie, moeten de risico's van toediening van sotalol worden afgewogen tegen de voordelen ervan. Een zorgvuldige monitoring en verhoging van de dosis zijn cruciaal in het begin en bij de follow-up van de behandeling. De ongunstige resultaten van klinische studies met antiaritmica (namelijk een aantoonbare verhoging van de mortaliteit), wijzen erop dat Sotalol Viatris moet worden vermeden bij patiënten met een linkerventrikelejectiefractie <40% die geen ernstige ventriculaire aritmie vertonen.

*Elektrocardiografische veranderingen:* te sterke verlenging van het QT-interval, >550 msec, kan een teken zijn van toxiciteit en moet worden vermeden (zie hoger onder proaritmie). Sinusbradycardie werd zeer vaak gezien bij patiënten met aritmie die sotalol kregen in klinische studies. Bradycardie verhoogt het risico op torsade de pointes. Sinuspauze, sinusarrest en sinusknopdysfunctie treden op bij minder dan 1% van de patiënten. De incidentie van 2e- of 3e-graads AV-blok is ongeveer 1%.

*Anafylaxie:* patiënten met een anafylactische reactie op meerdere allergenen in de voorgeschiedenis kunnen een ernstigere reactie vertonen bij een nieuwe blootstelling als ze bètablokkers innemen. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties en patiënten die momenteel een desensibilisatiebehandeling ondergaan, lopen een hoger risico op ontwikkeling van excessieve anafylactische reacties. Sotalolhydrochloride mag daarom uitsluitend aan deze patiënten worden toegediend als dat absoluut geïndiceerd is. Dergelijke patiënten reageren soms niet op de gebruikelijke doses adrenaline die worden gebruikt om een allergische reactie te behandelen.

*Anesthesie:* net zoals met andere bètablokkers is voorzichtigheid geboden als Sotalol Viatris wordt gebruikt bij patiënten die een heelkundige ingreep ondergaan en in combinatie met anesthetica die de werking van het myocard onderdrukken, zoals cyclopropan of trichloorethyleen.

Sotalol mag voorzichtig worden toegediend aan patiënten met obstructieve aandoeningen van de luchtwegen op voorwaarde dat ze voldoende gecontroleerd worden. Als de weerstand van de luchtwegen toeneemt, moet overwogen worden om de bètablokker stop te zetten, afhankelijk van de mate van weerstand in de luchtwegen en de voordelen van de bètablokkerende werking.

*Diabetes Mellitus:* Sotalol Viatris moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met diabetes (vooral als de diabetes niet goed gereguleerd is) of met episodes van spontane hypoglycemie in de voorgeschiedenis, aangezien bètablokkade een aantal belangrijke tekenen van een beginnende acute hypoglycemie zoals tachycardie kan maskeren.

*Thyreotoxicose:* bètablokkade kan bepaalde klinische tekenen van hyperthyreoïdie maskeren (bv. tachycardie). Patiënten van wie wordt vermoed dat ze thyreotoxicose ontwikkelen, moeten zorgvuldig worden behandeld om abrupte stopzetting van de bètablokkade te vermijden. Die kan de symptomen van hyperthyreoïdie, waaronder thyroïdstorm, immers verergeren.

*Leverinsufficiëntie:* aangezien sotalol geen eerstestapassagemechanisme ondergaat, verandert de klaring van sotalol niet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

*Nierinsufficiëntie:* sotalol wordt vooral via de nieren uitgescheiden via glomerulaire filtratie en in beperkte mate via tubulaire secretie. Er bestaat evenwel een direct verband tussen de nierfunctie, gemeten op basis van het serumcreatinine of de creatinineklaring, en de eliminatiehalfwaardetijd van sotalol en de urinaire excretie daarvan. De dosis moet worden aangepast bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

*Feochromocytoom:* sotalolhydrochloride mag niet worden toegediend aan patiënten met een feochromocytoom tenzij ze gelijktijdig behandeld worden met een alfablokker.

*Psoriasis:* er zijn zeldzame gevallen gemeld van verergering van de symptomen van psoriasis vulgaris door bètablokkers.

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

*Antiarritmica:* klasse Ia-antiarritmica, zoals disopyramide, kinidine, procainamide en flecaïnide en andere klasse III-antiarritmica zoals amiodaron en bepridil worden niet aanbevolen als concomitante behandeling met Sotalol Viatris omdat ze de refractaire periode kunnen verlengen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van andere bètablokkers en Sotalol Viatris kan leiden tot additieve klasse II-effecten (verlaging van de bloeddruk en de hartfrequentie).

*Andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen:* Sotalol Viatris moet met de grootste voorzorg worden toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals fenothiazines, tricyclische of tetracyclische antidepressiva (imipramine, maprotiline), antihistamine (terfenadine en astemizol). Andere geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met een hoger risico

op torsade de pointes zijn macrolideantibiotica, halofantrine, haloperidol, terodiline, pentamidine, en chinolonantibiotica

Patiënten kunnen een overmatige daling van de bloeddruk ervaren indien sotalolhydrochloride gelijktijdig wordt gebruikt met tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines, opioïden, antihypertensiva, diuretica of vasodilatoren.

*Floctafenine*: bètablokkers kunnen de compensatoire cardiovasculaire reacties bij hypotensie of shock door floctafenine verzwakken.

*Calciumantagonisten*: gezamenlijke toediening van bètablokkers en calciumantagonisten heeft geleid tot hypotensie, bradycardie, geleidingsstoornissen en hartfalen. Bètablokkers moeten worden vermeden in combinatie met cardiodepressieve calciumantagonisten zoals verapamil en diltiazem wegens de additieve effecten op de atrioventriculaire geleiding en de ventrikelfunctie.

*Niet-kaliumsparende diuretica*: hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen optreden en verhogen het risico op torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

*Andere kaliumafdrijvende geneesmiddelen*: amfotericine B (IV route), corticosteroïden (systemische toediening), en sommige laxativa kunnen ook hypokaliëmie veroorzaken. De kaliumspiegels moeten worden gecontroleerd en afdoende gecorrigeerd tijdens gelijktijdige toediening met Sotalol Viatris.

*Clonidine*: bètablokkers kunnen de reboundhypertensie potentiëren die soms wordt gezien na stopzetting van clonidine; daarom moet de bètablokker traag worden afgebouwd enkele dagen voordat clonidine geleidelijk wordt stopgezet.

*Digitalisglycosiden*: eenmalige en herhaalde toediening van sotalol heeft geen significante invloed op de digoxinespiegels in het serum. Proaritmische effecten traden vaker op bij patiënten onder sotalol die ook digitalisglycosiden kregen; maar dat kan te maken hebben met de aanwezigheid van CHF, een bekende risicofactor voor proaritmie, bij patiënten die digitalisglycosiden krijgen. De combinatie van digitalisglycosiden en bètablokkers kan de auriculo-ventriculaire geleidingstijd verhogen.

*Geneesmiddelen die catecholaminedepletie uitlokken*: gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die catecholaminedepletie uitlokken, zoals reserpine, guanethidine of alfa methyl dopa, met een bètablokker kan de tonus van het sympatische zenuwstelsel in rust te sterk verlagen. De patiënten moeten strikt worden gecontroleerd op tekenen van hypotensie en/of uitgesproken bradycardie die tot syncope kunnen leiden.

*Insuline en orale antidiabetica*: er kan hyperglycemie optreden, en het kan nodig zijn om de dosis van diabetesmedicatie aan te passen. De symptomen van hypoglycemie (tachycardie) kunnen gemaskeerd worden door bètablokkers.

*Neuromusculaire blokkers zoals tubocurarine*: de neuromusculaire blokkade wordt verlengd door bètablokkers.

*Bèta 2-receptoragonisten*: patiënten die behoefte hebben aan bèta-agonisten, mogen normaal geen sotalol krijgen. Indien een gelijktijdige behandeling echter nodig is, kan het nodig zijn de dosis van de bèta-agonisten (zoals salbutamol, terbutaline en isoprenaline) te verhogen.



*Geneesmiddeleninteractie met laboratoriumtests:* bij fotometrische bepalingmethoden kan de aanwezigheid van sotalol in de urine tot een schijnbare verhoging van metanefrine leiden. Voor screening van urine bij van feochromocytoom verdachte patiënten die met sotalol behandeld worden, dient een HPLC bepaling met vaste fase extractie te worden gebruikt.

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

##### Zwangerschap

Dierstudies met sotalol hydrochloride wezen niet op teratogeniciteit of andere schadelijke effecten op de foetus. Hoewel er geen afdoende en goed gecontroleerde studies zijn uitgevoerd bij zwangere vrouwen, is aangetoond dat sotalol hydrochloride door de placenta gaat en aanwezig is in het amnionvocht. Bètablokkers zorgen voor een vermindering van de placentaire doorbloeding hetgeen kan resulteren in intra-uteriene vruchtdood, en immature of premature bevalling. Bovendien kunnen er bijwerkingen (met name hypoglycemie en bradycardie) optreden bij de foetus en de neonatus. Er bestaat een verhoogd risico op cardiale en pulmonale complicaties bij de neonatus in de postnatale periode. Daarom mag Sotalol Viatris tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico voor de foetus. Sotalol moet 48 – 72 uur voor de verwachte bevalling worden stopgezet. Als dat niet mogelijk is, moet de pasgeborene tot 48 – 72 uur na de geboorte gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van bètablokkering (vb. hart- en longcomplicaties).

##### Borstvoeding

De meeste bètablokkers en vooral de lipofiele verbindingen gaan over in de moedermelk, hoewel in wisselende mate. Daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens een behandeling met dergelijke verbindingen. Als sotalolhydrochloride tijdens de periode van borstvoeding wordt gebruikt, dienen de baby's te worden gecontroleerd op tekenen van een bètablokkade.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij gebruik van dit geneesmiddel. Er zijn gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij dieren.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar, maar men dient er rekening mee te houden dat er soms bijwerkingen zoals duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8.).

#### **4.8 Bijwerkingen**

Sotalol wordt meestal goed verdragen en de frequentste bijwerkingen zijn het gevolg van de bètablokkerende eigenschappen. De bijwerkingen zijn meestal voorbijgaand en leiden zelden tot een onderbreking of stopzetting van de behandeling. Ze omvatten dyspneu, vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, koorts, overmatige bradycardie en/of hypotensie. Als ze optreden, verdwijnen ze meestal als de dosis wordt verlaagd. De belangrijkste bijwerkingen zijn echter degene die te wijten zijn aan proaritmie, waaronder torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

De frequentie wordt gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Van de volgende bijwerkingen wordt aangenomen dat ze verband houden met de behandeling met sotalol:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: trombocytopenie

Psychische stoornissen

Vaak: depressie, verwardheid, slaapstoornis, veranderde stemming, angst

Niet bekend: hallucinaties, abnormale dromen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, ijlhoofdigheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie

Oogaandoeningen

Vaak: gezichtsstoornissen

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: gehoorstoornissen

Hartaandoeningen

Vaak: bradycardie, dyspneu, pijn op de borst, palpitations, oedeem, afwijkingen op het EKG, torsade de pointes, verlenging van het QT-interval, AV-geleidingsstoornis, ventrikeltachycardie, exacerbatie van angina pectoris, aritmie, syncope, hartfalen, presyncope

Niet bekend: hartstilstand

Bloedvataandoeningen

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

Maag-darmstelselaandoeningen

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

Niet bekend: droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, huidreacties

Niet bekend: geneesmiddelen met bètablokkerende werking kunnen psoriasis uitlokken of verergeren, of een psoriatisch exantheem veroorzaken, alopecia, hyperhidrose

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: spierspasmen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: seksuele disfunctie, impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: pyrexie, vermoeidheid, asthenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: stijging van de concentratie van de totale cholesterol en de triglyceriden, daling van de HDL-cholesterol, hypoglykemie.

In klinische studies hebben 3.257 patiënten met hartaritmie (1.363 met aanhoudende ventriculaire tachycardie) peroraal sotalol gekregen, van wie 2.451 gedurende minstens twee weken. De belangrijkste bijwerkingen waren torsade de pointes en andere vormen van ernstige nieuwe ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.4), die met de volgende frequenties optraden:

<b>Patiëntenpopulaties</b> (n = 3,257)*			
	<b>VT/VF</b> (n = 1.363)	<b>NSVT/VES</b> (n = 946)	<b>SVA</b> (n = 947)
Torsade de pointes	4,1%	1,0%	1,4%
Aanhoudende VT/VF	1,2%	0,7%	0,3%

\*Eén patient had sinus tachycardie

VT = ventriculaire tachycardie; VF = ventrikelfibrillatie; NSVT = niet-aanhoudende ventriculaire tachycardie; VES = ventriculaire extrasystolen; SVA = supraventriculaire aritmie.

In het geheel van de studies bij cardiale aritmie moest de behandeling bij 18% van de patiënten worden stopgezet wegens onaanvaardbare bijwerkingen. De bijwerkingen die het vaakst hebben geleid tot stopzetting van sotalol worden in onderstaande tabel weergegeven:

- vermoeidheid	4%
- bradycardie (<50 bpm)	3%
- dyspneu	3%
- proaritmie	2%
- asthenie	2%
- duizeligheid	2%

Koude en cyanotische extremiteiten, Raynaudfenomeen, een toename van bestaande claudicatio intermittens en droge ogen zijn gemeld in samenhang met andere bètablokkers.

#### 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
1000 Brussel  
Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
E-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

Opzettelijke of accidentale overdosering met sotalol heeft zelden tot de dood geleid. Hemodialyse verlaagt de plasmaspiegels van sotalol in sterke mate.

*Symptomen en behandeling van overdosering:* de tekens die het vaakst optreden zijn bradycardie, congestief hartfalen, hypotensie, bronchospasmen en hypoglycemie. In geval van een opzettelijke massieve overdosering (2-16 g) met sotalol werden de volgende klinische bevindingen gezien: hypotensie, bradycardie, verlenging van het QT-interval, premature ventriculaire complexen, ventrikeltachycardie en torsade de pointes.

Bij een overdosering moet de behandeling met sotalol worden stopgezet en dient de patiënt zorgvuldig te worden bewaakt. Bovendien worden indien nodig volgende behandelingen aanbevolen:

Bradycardie: atropine (0,5 tot 2 mg i.v.), een ander anticholinergicum, een bèta-agonist (isoprenaline, 5 microgram per minuut, tot 25 microgram, via trage IV injectie) of transveneuze cardiale pacing.

Hartblok (tweede- en derdegraads): transveneuze cardiale pacing.

Hypotensie: adrenaline in plaats van isoprenaline of noradrenaline kan nuttig zijn, afhankelijk van de andere factoren.

Bronchospasme: aminofylline of aerosol met een bèta 2-mimeticum.

Torsade de pointes: DC cardioversie, transveneuze cardiale pacing, adrenaline, en/of magnesiumsulfaat.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: niet-selectieve bètablokkerende middelen, ATC-code: C07 AA 07.

D,1-sotalol is een niet-selectieve hydrofiele bètareceptorblokker. Het heeft geen intrinsieke sympathomimetische of membraanstabilerende eigenschappen.

De antiaritmische eigenschappen van Sotalol Viatris zijn een gevolg van de bètablokkerende werking (Vaughan Williams klasse II) en van een verlenging van de duur van de cardiale actiepotentiaal (Vaughan Williams klasse III). Voor zover bekend heeft sotalol geen effect op de snelheid van de opgaande flank en dus geen effect op de depolarisatiefase.

Sotalol verlengt de duur van de actiepotentiaal in het hartweefsel uniform door de repolarisatiefase te vertragen. De belangrijkste effecten zijn een verlenging van de effectieve refractaire periodes van de atriale, de ventriculaire en de accessoire pathway.

De klasse II- en klasse III-eigenschappen kunnen tot uiting komen in het oppervlakte-EKG in de vorm van een verlenging van de PR-, QT- en QTc- (QT gecorrigeerd voor hartslag) intervallen, zonder significante wijziging van de lengte van het QRS-complex.

De d- en l-isomeren van sotalol hebben vergelijkbare klasse III-antiaritmische effecten terwijl de l-isomeer verantwoordelijk is voor vrijwel alle bètablokkerende activiteit.

Hoewel een significante bètablokkade kan optreden bij orale doses vanaf 25 mg, worden de klasse III-effecten meestal gezien bij dagdosissen hoger dan 160 mg.

De bètablokkerende werking veroorzaakt een daling van de hartslag (negatief chronotroop effect) en een beperkte daling van de contractiekracht (negatief inotroop effect). Die wijzigingen in het hart verlagen het zuurstofgebruik van het myocard en de belasting van het hart. Zoals andere bètablokkers remt sotalol de afgifte van renine. Het renine-onderdrukkende effect van sotalol is zowel significant in rust als bij inspanning. Zoals andere bètablokkers veroorzaakt Sotalol Viatris een geleidelijke maar significante daling van zowel de systole als de diastole bloeddruk bij patiënten met hypertensie. De vierentwintiguurscontrole van de bloeddruk blijft met een enkele dagdosis behouden, zowel in rugligging als in verticale houding.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van sotalol per os is nagenoeg volledig (meer dan 90%). Na orale toediening worden de piekplasmaconcentraties 2,5 tot 4 uur na de dosering bereikt. De evenwichtsplasmawaarden worden binnen 2-3 dagen bereikt. De absorptie is ongeveer 20% lager bij toediening met een standaardmaaltijd in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. In de dosisspreiding van 40-640 mg/dag stijgen de plasmawaarden van Sotalol Viatris evenredig met de dosis.

### Distributie

De distributie treedt op in 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. De plasmawaarden variëren weinig van de ene patiënt tot de andere. Sotalol passeert de bloed-hersenbarrière slechts in geringe mate, de concentratie in het cerebrospinale vocht bedraagt slechts 10% van die in het plasma.

### Biotransformatie en eliminatie

Het wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren. Ongeveer 80 tot 90% van de dosis wordt in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine, de rest wordt uitgescheiden in de feces.

### Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie moeten lagere doses worden toegediend (zie rubriek 4.2).

### Oudere mensen

De leeftijd heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek, maar een gestoorde nierfunctie bij oudere patiënten kan de excretiesnelheid verlagen, wat kan leiden tot een grotere accumulatie van het geneesmiddel.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat watervrij  
Maiszetmeel  
Povidon K30  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Talk  
Magnesiumstearaat

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

Tablettencontainer: 5 jaar  
Blisterverpakking: 4 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

### Polypropyleen containers

Houd de container zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht.

### Blisterverpakkingen

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tablettencontainer (polypropyleen container met een polyethyleen drukdop met verzegeling en een Jayfilla van polypropyleen met een lage dichtheid)

Geregistreerde verpakkingen: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100 & 300.

Blisterverpakking: opake pvc op aluminiumfolie bevestigd met behulp van een hitteverzegelende lak.

Geregistreerde verpakkingen :20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100 & 300.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX  
Terhulpssteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE196411 (blisterverpakking) – BE278171 (tablettencontainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 1998

Datum van laatste verlenging:

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

05/2023

Datum van de goedkeuring: 09/2023