

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Tabletten*

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Tabletten*

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg*

Jede Tablette enthält 40 mg Sotalolhydrochlorid.

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg*

Jede Tablette enthält 80 mg Sotalolhydrochlorid.

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg*

Jede Tablette enthält 160 mg Sotalolhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Tabletten*

Weiß, runde, bikonvexe Tablette.

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Tabletten*

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten*

Hellblaue, runde Tablette mit Kreuzbruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Lebensbedrohende symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, wie
  - Prophylaxe von chronischem Vorhofflimmern nach DC-Kardioversion
  - Prophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmern

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Einstellung auf Sotalol bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen bedarf einer sorgfältigen kardiologischen Überwachung und darf nur bei Vorhandensein einer kardiologischen Notfallausrüstung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen. Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z. B. mit Standard-EKG bzw. ggf. Langzeit-EKG). Bei Verschlechterung einzelner Parameter im EKG, z. B. Verlängerung der QRS-Zeit bzw. QT-Zeit um mehr als 25 % oder der PQ-Zeit um mehr als 50 % bzw. einer QT-Verlängerung auf mehr als 500 ms oder einer Zunahme der Anzahl oder des Schweregrades der Herzrhythmusstörungen, sollte eine Therapieüberprüfung erfolgen.

#### *Lebensbedrohende symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen*

Initial 2-mal täglich 80 mg Sotalolhydrochlorid. Bei unzureichender Wirksamkeit kann die tägliche Dosis auf 3-mal 80 mg Sotalolhydrochlorid oder bis auf 2-mal 160 mg Sotalolhydrochlorid erhöht werden.

# Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten

**ratiopharm**

Bei lebensbedrohenden Arrhythmien kann bei unzureichender Wirksamkeit die Dosis auf täglich 480-640 mg Sotalolhydrochlorid in zwei oder drei Einzeldosen erhöht werden. Eine Dosiserhöhung sollte in diesen Fällen nur vorgenommen werden, wenn der potenzielle Nutzen das erhöhte Risiko möglicher schwerer Nebenwirkungen (insbesondere proarrhythmische Wirkungen) überwiegt.

Eine Dosissteigerung sollte erst nach einem Intervall von mindestens 2-3 Tagen erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit Sotalol sollte die Verabreichung bisher benutzter Antiarrhythmika eingestellt werden, falls der klinische Zustand des Patienten dies erlaubt. Der Patient sollte dabei mindestens für die Dauer von 2 - 4 Halbwertszeiten sorgfältig überwacht werden. Nach dem Absetzen von Amiodaron sollte die Anwendung von Sotalol erst bei einem QTc Intervall unter 450 ms beginnen (siehe Abschnitt 4.4). Bei einigen Patienten unter intravenöser Gabe von Lidocain wurde die Behandlung begonnen, ohne dass schädliche Wirkungen beobachtet wurden.

## Vorhofflimmern

Initial 2-mal täglich 80 mg Sotalolhydrochlorid. Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf 3-mal täglich 80 mg Sotalolhydrochlorid erhöht werden. Diese Dosis sollte bei paroxysmalem Vorhofflimmern nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern kann die Dosis bei unzureichender Wirksamkeit auf maximal 2-mal täglich 160 mg Sotalolhydrochlorid erhöht werden.

Eine Dosissteigerung sollte erst nach einem Intervall von mindestens 2-3 Tagen erfolgen.

## Dosierungsempfehlung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Mehrfachgabe Kumulationsgefahr besteht, sollte bei diesen Patienten die Dosis der renalen Clearance unter Berücksichtigung der Herzfrequenz (nicht unter 50 Schläge/min) und der klinischen Wirksamkeit angepasst werden.

Bei schwerer Niereninsuffizienz wird empfohlen, Sotalolhydrochlorid nur unter häufiger EKG-Kontrolle sowie Kontrolle der Serumkonzentration zu verabreichen.

Bei Reduktion der Kreatinin-Clearance auf Werte von 10-30 ml/min (Serum-Kreatinin 2-5 mg/dl) ist die Dosis auf ein Viertel zu reduzieren, bei Werten unter 10 ml/min (Serum-Kreatinin >5 mg/dl) sollte Sotalol gar nicht oder nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe folgende Tabelle).

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Empfohlene Dosierung
>60	Normale Sotalol-Dosis
30-60	½ Normale Sotalol-Dosis
10-30	¼ Normale Sotalol-Dosis
10-30	Nicht oder nur mit Vorsicht anwenden

Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt oder stark eingeschränkter Herzleistung bedürfen bei der Einstellung auf das Antiarrhythmikum einer besonders sorgfältigen Überwachung (z.B. Monitorkontrolle). Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und/oder Herzrhythmusstörungen oder nach längerer Anwendung sollte das Absetzen der Therapie ausschleichend erfolgen, da abruptes Absetzen zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes führen kann.

## Art der Anwendung

Die Tabletten sind vor den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einzunehmen.

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten* sollten nicht zu den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Aufnahme des Wirkstoffes Sotalolhydrochlorid aus dem Magen-Darm-Trakt bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (insbesondere Milch und Milchprodukte) vermindert sein kann.

## Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotalol bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

## Ältere Patienten

Bei der Behandlung älterer Patienten ist auf eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion zu achten.

## 4.3 Gegenanzeigen

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup>* darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz NYHA IV; dekompensierte Herzinsuffizienz
- akutem Herzinfarkt
- Schock
- Anästhesie, die zu einer Verminderung der Herzleistung führt
- Sinusknotensyndrom, AV-Block II. und III. Grades, soweit kein funktionsfähiger Schrittmacher vorhanden ist
- SA-Block
- Bradykardie (< 50 Schläge/min)
- Nierenversagen
- vorbestehender QT-Verlängerung
- Hypokaliämie
- Hypomagnesiämie
- Hypotonie
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- obstruktiven Atemwegserkrankungen
- metabolischer Azidose
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4).

Die intravenöse Applikation von Calcium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Sotalolhydrochlorid behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Dosisreduktion; siehe Abschnitt 4.2), Serum-Kreatinin und/oder Sotalolhydrochlorid-Serumspiegel sollten regelmäßig kontrolliert werden.
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten oder einer Historie spontaner hypoglykämischer Phasen; Symptome einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardien) können durch die Behandlung mit Sotalolhydrochlorid verschleiert werden. Der Blutglukosespiegel sollte während der Behandlung mit Sotalolhydrochlorid überwacht werden.
- strengem Fasten.
- Hyperthyreose, adrenerge Symptome können verdeckt werden. Patienten mit Verdacht auf eine sich entwickelnde Thyreotoxikose sollten mit Vorsicht behandelt werden, um einen plötzlichen Entzug der Betablockade zu vermeiden. Dies könnte zu einer Verstärkung der Symptome der Hyperthyreose einschließlich einer thyreotoxischen Krise führen.
- peripheren Durchblutungsstörungen, wie Raynaud-Syndrom und Claudicatio intermittens; es kann zu einer Verstärkung der Beschwerden vor allem zu Beginn der Behandlung kommen.
- Patienten mit Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.3); Sotalolhydrochlorid darf erst nach Blockade der  $\alpha$ -Rezeptoren verabreicht werden.

*Proarrhythmien:* Proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen, die zu starker Beeinträchtigung der Herztätigkeit mit der möglichen Folge des Herzstillstands führen können, treten häufig auf. Insbesondere bei Patienten mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kann es zu arrhythmogenen Effekten kommen.

Da Sotalolhydrochlorid die QT-Zeit verlängert, kann es – insbesondere bei Überdosierung und dadurch ausgeprägter Bradykardie – zum Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien (inkl. Torsade de pointes) kommen.

*Erfahrungen nach Markteinführung:* Die gefährlichste Nebenwirkung von Antiarrhythmika ist die Verstärkung bereits existierender Arrhythmien oder das Hervorrufen neuer Arrhythmien.

Bei einer Kombinationsbehandlung mit Antiarrhythmika der Klasse I sind solche Substanzen zu meiden, die den QRS-Komplex verbreitern können (insbesondere chinidinähnliche Substanzen), da es hier sonst zu einer übermäßigen QT-Verlängerung mit der Gefahr erleichterter Auslösbarkeit von Kammerarrhythmien kommen kann. Ebenso ist wegen möglicher zu starker QT-Verlängerung eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Klasse-III-Antiarrhythmika zu vermeiden.

Substanzen, die das QT-Intervall verlängern, können auch Torsade de pointes verursachen, eine polymorphe Ausprägung der ventrikulären Tachykardie, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls einhergeht. Die bisherigen Erfahrungen zeigen einen Zusammenhang des Risikos für Torsade de pointes mit einer Verlängerung des QT-Intervalls, der Verringerung der Herzfrequenz, dem Absenken der Kalium- und Magnesiumspiegel im Plasma (etwa als Folge der Anwendung von Diuretika), mit hohen Plasmaspiegeln (etwa als Folge einer Überdosierung oder Niereninsuffizienz) und mit der gleichzeitigen Anwendung von Sotalol zusammen mit anderen Arzneimitteln wie Antidepressiva oder Klasse-I-Antiarrhythmika, die mit Torsade de pointes in Verbindung gebracht werden.

Frauen scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Torsade de pointes zu haben. EKG-Aufzeichnungen unmittelbar vor oder nach einer Episode zeigen in der Regel ein signifikant verlängertes QT-Intervall und ein signifikant verlängertes QTc-Intervall. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Sotalol grundsätzlich nicht bei Patienten begonnen, deren QTc-Intervall vor Behandlungsbeginn größer als 450 ms war. Die Dosierung von Sotalol sollte bei Patienten mit verlängerten QT-Intervallen sehr vorsichtig gesteigert werden.

Schwere Proarrhythmien (anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern oder Torsade de pointes) sind in der Regel dosisabhängig und treten normalerweise kurz nach dem Beginn der Therapie oder nach einer Dosiserhöhung auf.

Obwohl die meisten Torsade de pointes vorübergehender Natur sind oder mit Symptomen einhergehen (z. B. Synkope), können sie sich auch zu einem Kammerflimmern entwickeln.

*Klinische Studien zur Arrhythmie:* In klinischen Studien erlebten 4,3 % von 3.257 Patienten mit Arrhythmien neue oder sich verschlimmernde ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich anhaltender ventrikulärer Tachykardien (etwa 1 %) und Torsade de pointes (2,4 %). Außerdem wurde bei etwa 1 % aller Patienten der Tod als möglicherweise mit dem Arzneimittel in Verbindung stehend eingestuft. Bei Patienten mit anderen, weniger schwerwiegenden ventrikulären oder supraventrikulären Arrhythmien, betrug die Inzidenz für Torsade de pointes 1 % beziehungsweise 1,4 %.

Inzidenz (in %) schwerwiegender Proarrhythmien in Abhängigkeit von der Dosis bei Patienten mit anhaltender VT/VF		
Tagesdosis (mg)	Inzidenz schwerwiegender Proarrhythmien*	Patienten (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.

Weitere Risikofaktoren für Torsade de pointes waren eine deutliche Verlängerung des QTc und eine Anamnese mit Kardiomegalie und dekompensierter Herzinsuffizienz. Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie und einer Anamnese mit dekompensierter Herzinsuffizienz hatten das höchste Risiko einer schwerwiegenden Proarrhythmie (7 %).

Mit Proarrhythmien muss nicht nur zu Beginn der Therapie gerechnet werden, sondern auch bei einer Dosiserhöhung. Die Nebenwirkung tritt meist innerhalb von 7 Tagen nach Therapiebeginn oder nach der Erhöhung der Dosis auf. Eine Anfangsdosis von 2-mal täglich 80 mg und einer stufenweisen Steigerung der Dosis, senkt das Risiko von Proarrhythmien (siehe Abschnitt 4.2). Sotalol sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn das QTc größer als 500 ms ist; bei einer Ausdehnung des QT-Intervalls auf mehr als 550 ms sollte ernsthaft eine Absenkung der Dosis oder eine Beendigung der Therapie erwogen werden. Wegen den mit Torsade de pointes vielfach verbundenen Risiken sollte, unabhängig vom QTc-Intervall, die Behandlung mit Vorsicht erfolgen.

*Psoriasis:* Beta-Rezeptorenblocker können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen.

*Prinzmetal-Angina:* Medikamente mit beta-adrenorezeptorblockierender Wirkung, einschließlich Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten, sollten bei Patienten mit Prinzmetal-Angina wegen des erhöhten Risikos von Angina pectoris mit Vorsicht eingesetzt werden.

*Anaphylaxie:* Sotalolhydrochlorid kann durch seine Beta-Rezeptor-blockierenden Eigenschaften die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte mit schweren Hypersensitivitätsreaktionen und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen. Diese Patienten reagieren evtl. nicht auf die übliche Dosis von Epinephrin zur Behandlung von allergischen Reaktionen.

**Plötzliches Absetzen:** Bei Patienten, bei denen die Betablocker-Therapie abgesetzt wurde, war eine Überempfindlichkeit gegenüber Katecholaminen zu beobachten. Bei einem plötzlichen Absetzen der Betablocker-Therapie wurde gelegentlich von einer Verschlimmerung einer Angina pectoris, Arrhythmien und in einigen Fällen von einem Herzinfarkt berichtet. Daher ist es ratsam, den Patienten beim Absetzen von längerfristig verabreichtem Sotalol, vor allem bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung, sorgfältig zu überwachen. Die Dosierung sollte, wenn möglich, schrittweise über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen reduziert werden. Da bei Patienten, die mit Sotalol behandelt werden, eine koronare Arterienerkrankung häufig ist und möglicherweise unerkannt bleibt, kann durch ein plötzliches Absetzen der Therapie bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen eine verschleierte Koronarinsuffizienz aufgedeckt werden.

**Dekompensierte Herzinsuffizienz:** Betablocker können die myokardiale Kontraktionsfähigkeit weiter abschwächen und eine schwerere Herzinsuffizienz herbeiführen. Vorsicht ist geboten zu Beginn der Behandlung von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (mit z.B. ACE-Hemmern, Diuretika, Digitalis etc.). Eine niedrige Initialdosis und eine vorsichtige Erhöhung der Dosis ist angebracht.

**Störungen des Elektrolytgleichgewichtes:** Sotalol sollte nicht verwendet werden bei Patienten mit einer Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie vor Wiederherstellung des Gleichgewichtes, da diese Zustände das Ausmaß der QT-Verlängerung vergrößern und das Risiko von Torsade de pointes erhöhen können. Bei starkem oder persistierendem Durchfall oder gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die zu einem Verlust von Magnesium und/oder Kalium führen, muss der Elektrolythaushalt und der Säure-Basen-Haushalt engmaschig kontrolliert werden.

**Veränderungen im Elektrokardiogramm:** Eine deutliche Verlängerung des QT-Intervalls > 550 ms kann ein Anzeichen für Toxizität sein und sollte vermieden werden. In 13 % aller in klinischen Studien mit Sotalol behandelten Patienten wurde eine Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/min) beobachtet. Eine Bradykardie selbst erhöht das Risiko für Torsade de pointes. Sinuspause, Sinusarrest und Fehlfunktion des Sinusknotens traten bei weniger als 1 % aller Patienten auf. Die Inzidenz für einen AV-Block II. oder III. Grades ist etwa 1 %.

Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt oder schlechter Ventrikelfunktion sind bezüglich einer Verstärkung von Herzrhythmusstörungen (Proarrhythmien) besonders gefährdet.

**Bestimmung von Metanephrin:** Durch die Anwesenheit von Sotalolhydrochlorid im Urin kann die photometrische Bestimmung von Metanephrin zu fälschlich erhöhten Werten führen. Bei Patienten, die mit Sotalolhydrochlorid behandelt werden und bei denen ein Phäochromozytom vermutet wird, sollte der Urin anhand von HPLC mit Festphasenextraktion untersucht werden.

**Dopingkontrollen:** Die Anwendung von Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sotalol bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

#### *Natrium*

Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Tabletten, Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Tabletten und Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Kalziumkanalblocker:** Bei der gleichzeitigen Einnahme von Sotalolhydrochlorid und Kalziumantagonisten vom Nifedipin-, Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall und in Folge der additiven Wirkung auf den Sinus- und AV-Knoten zu bradykarden Herzrhythmusstörungen, höhergradigen atrioventrikulären Überleitungsstörungen und Herzversagen kommen.

Die intravenöse Applikation von Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Sotalolhydrochlorid behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

**Antiarrhythmika:** Bei einer Kombinationsbehandlung mit Antiarrhythmika der Klasse I (insbesondere chinidinähnliche Substanzen) und anderen Klasse-III-Antiarrhythmika besteht die Gefahr einer übermäßigen QT-Verlängerung, verbunden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Kammerarrhythmien.

Die gleichzeitige Anwendung von Sotalolhydrochlorid mit anderen Arzneimitteln, die  $\beta$ -Rezeptor-blockierende Eigenschaften haben, kann zu additiven Klasse-II-Wirkungen (Blutdruck- und Herzfrequenzabfall) führen.

Die negativ inotropen Wirkungen von Sotalolhydrochlorid und Narkotika bzw. Antiarrhythmika können sich addieren.

*Arzneimittel, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern:* Sotalolhydrochlorid sollte mit äußerster Vorsicht in Verbindung mit anderen Medikamenten gegeben werden, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, da ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsade de Pointes, besteht. Hinweis: Die folgende Liste ist nicht ausführlich, beiliegende Medikamententexte sollten immer zu Rate gezogen werden:

- Antiarrhythmika der Klasse I (Quinidin, Disopyramid, Procainamid, Ajmalin), Klasse Ic (Flecainid, Cibenzolin), Klasse III (Amiodaron, Azimilid, Dofetilid, Dronedaron, Ibutilid);
- Antidepressiva: SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin), trizyklische (Clomipramin, Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin), tetrazyklische (Maprotilin);
- Antipsychotika: Phenothiazine (Mesoridazin, Thioridazin, Levomepromazin, Chlorpromazin), Butyrophenone (Haloperidol, Droperidol, Fluvoxamin) und andere (Pimozid, Sultoprid, Amisulprid, Sertindol);
- Antibiotika: Fluorquinolone oder Quinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin, Sparfloxacin) und Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin);
- Antimalaria-Mittel: Halofantrin, Chloroquin, Artemisol;
- Antihistaminika: Famotidin, Terfenadin, Promethazin, Diphenhydramin, Astemizol;
- Gastroprokinetika / Antiemetika: Cisaprid, Domperidon, Ondansetron;
- Proteinkinasehemmer: Vandetanib, Sunitinib, Sorafenib;
- Andere: Arsentrioxid, Donepezil, Propofol, Trazodon, Hydrocodon, Methadon, Bepidil, Probuco, Ranolazin, Hydroxyzin, Fluconazol, Papaverin, Anagrelid,

Die negativ chronotropen und negativ dromotropen Wirkungen von Sotalolhydrochlorid können bei gleichzeitiger Anwendung von Reserpin, Clonidin, alpha-Methyl dopa, Guanfacin und herzirksamen Glykosiden zunehmen. Die Patienten sollten intensiv auf Anzeichen für Hypotonie und/oder eine ausgeprägte Bradykardie hin überwacht werden, da dies zu einer Synkope führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sotalolhydrochlorid und Norepinephrin oder MAO- Hemmstoffen sowie nach abrupter Beendigung einer gleichzeitigen Clonidin-Gabe kann der Blutdruck überschießend ansteigen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sotalolhydrochlorid und trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen und Narkotika sowie Antihypertensiva, Diuretika und Vasodilatoren kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

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

*Digoxin:* Einfache oder wiederholte Gabe von Sotalol hat keinen signifikanten Einfluss auf den Digoxinspiegel im Serum. Proarrhythmien traten häufiger bei Patienten auf, die neben Sotalol auch mit Digoxin behandelt wurden; möglicherweise steht dies in Zusammenhang mit dem Vorliegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz, einem bekannten Risikofaktor für Proarrhythmien, in den Patienten, die mit Digoxin behandelt werden.

*Protonen-Pumpen-Inhibitoren:* Hypomagnesiämie kann bei gleichzeitiger Einnahme von Sotalolhydrochlorid und Protonen-Pumpen-Inhibitoren wie Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol oder Esomeprazol auftreten und das Risiko für Torsade de pointes erhöhen.

*Beta-2-Rezeptor stimulierende Arzneimittel:* Bei gleichzeitiger Anwendung von  $\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten wie z. B. Salbutamol, Terbutalin und Isoprenalin mit Sotalolhydrochlorid kann es vorkommen, dass die Dosierung des  $\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten erhöht werden muss.

*Neuromuskuläre Blocker:* Die neuromuskuläre Blockade durch *Tubocurarin* kann durch die  $\beta$ -Rezeptorhemmung verstärkt werden.

*Insulin und orale Antidiabetika:* Bei gleichzeitiger Anwendung von Sotalolhydrochlorid und *Insulin* oder *oralen Antidiabetika* kann - insbesondere unter gleichzeitiger körperlicher Belastung - eine Hypoglykämie induziert und deren Symptome verschleiert werden.

*Elektrolytstörungen:* Bei gleichzeitiger Gabe eines *kaliumausschwemmenden Diuretikums* (z. B. Furosemid, Hydrochlorothiazid) oder anderer Arzneimittel, die zum Verlust von Kalium oder Magnesium führen, besteht eine erhöhte Gefahr für das Auftreten hypokaliämisch induzierter Herzrhythmusstörungen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Sotalolhydrochlorid darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen mit einer Anwendung bei Schwangeren vorliegen.

Das Arzneimittel passiert die Plazenta und erreicht im Foetus pharmakologisch wirksame Konzentrationen, so dass mit Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie beim Foetus bzw. Neugeborenen gerechnet werden muss. Daher soll die Therapie 48-72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Die Neugeborenen müssen über einen entsprechenden Zeitraum nach der Geburt auf Zeichen einer  $\beta$ -Blockade hin sorgfältig überwacht werden.

##### Stillzeit

Sotalolhydrochlorid akkumuliert in der Muttermilch, wobei Wirkstoffspiegel erreicht werden, die 3- bis 5-mal höher als die maternalen Plasmaspiegel sind, so dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene wahrscheinlich sind. Wird während der Therapie mit Sotalolhydrochlorid gestillt, müssen die Säuglinge auf Anzeichen einer  $\beta$ -Blockade überwacht werden.

##### Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sotalol wird von der Mehrheit der Patienten gut vertragen; die häufigsten Nebenwirkungen sind eine Folge der Beta-Rezeptor blockierenden Eigenschaften.

Nebenwirkungen treten üblicherweise nur vorübergehend auf und erfordern nur selten eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung. Diese sind Atemnot, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Fieber, übermäßige Bradykardie und/oder Hypotonie. Diese Nebenwirkungen verschwinden normalerweise, wenn die Dosis reduziert wird. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind eine Folge der Proarrhythmie, einschließlich Torsade de pointes.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	$\geq 1/10$
<b>Häufig</b>	$\geq 1/100, < 1/10$
<b>Gelegentlich</b>	$\geq 1/1.000, < 1/100$
<b>Selten</b>	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
<b>Sehr selten</b>	$< 1/10.000$
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die Listung der Nebenwirkungen beruht auf Informationen aus klinischen Studien und aus Beobachtungen nach Markteinführung.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Thrombozytopenie

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride, Verminderung des HDL-Cholesterols, Hypoglykämie

##### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Verwirrheitszustände, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen, verstärkte Traumaktivität, depressive Verstimmungen, Depressionen

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Synkope, präsynkopale Zustände, Geschmacksstörungen

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

Herzerkrankungen

Häufig: Torsade de pointes, Arrhythmien, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, Bradykardie, Herzklopfen, EKG-Anomalien, AV-Überleitungsstörungen.

Sehr selten: Verstärkung von Angina pectoris-Anfällen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie.

Sehr selten: Verstärkung von peripheren Durchblutungsstörungen (Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens).

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

Nicht bekannt: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Rötung, Juckreiz, Exantheme

Nicht bekannt: Alopezie, Hyperhidrose, Psoriasis, psoriasiforme Exantheme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe bzw. Muskelschwäche

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen in der Brust, Ödeme, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Kältegefühl an den Gliedmaßen

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptomatik einer Sotalolhydrochlorid-Intoxikation ist insbesondere von der kardialen Ausgangssituation (linksventrikuläre Funktion, Herzrhythmusstörungen) abhängig. Bei ausgeprägter Herzinsuffizienz können bereits niedrigere Dosen eine Verschlechterung der kardialen Situation bewirken.

Das klinische Bild zeigt abhängig vom Ausmaß der Intoxikation (2-16 Gramm sind als massive Überdosierung anzusehen) im Wesentlichen kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome wie: Müdigkeit, Bewusstlosigkeit, Pupillenerweiterung, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle (einschließlich hypoglykämische Krampfanfälle), Hypotonie, Hypoglykämie, Bradykardie bis zur Asystolie (im EKG besteht häufig ein Ersatzrhythmus), dekompensierte Herzinsuffizienz, aber auch atypische ventrikuläre Tachykardien (Torsade de pointes) und Symptome des Herz-Kreislauf-Schocks.

Bei Überdosierung von Sotalolhydrochlorid sind selten Todesfälle aufgetreten.



### Maßnahmen

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Substanzelelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

Folgende Gegenmaßnahmen werden empfohlen:

- Bradykardie: Atropin (1-2 mg intravenös als Bolus), einen anderen anticholinergen Wirkstoff, einen beta-adrenergen Agonisten oder transvenöse Schrittmachertherapie.
- Kardialer Block (II. oder III. Grades): transvenöse Schrittmachertherapie.
- Hypotonie: Betasympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin; Adrenalin (Epinephrin) könnte, abhängig von den Begleitumständen, hilfreicher sein als Isoproterenol oder Norepinephrin.
- Glukagon: initial 1-10 mg intravenös; anschließend 2-2,5 mg pro Std. als Dauerinfusion.
- Bronchospasmus: Aminophyllin oder ein Beta-2-Rezeptor-stimulierendes Aerosol.
- Torsade de pointes: elektrische Kardioversion, transvenöse Schrittmachertherapie, Epinephrin und/oder Magnesiumsulfat.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Sotalolhydrochlorid ist dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Klasse-III-Antiarrhythmikum mit ausgeprägter  $\beta$ -Rezeptorenblockade

ATC-Code: C07AA07

D,L-Sotalolhydrochlorid ist ein hydrophiles Klasse-III-Antiarrhythmikum mit ausgeprägter  $\beta$ -Rezeptorblockade. Die Klasse-III-antiarrhythmische Wirkung beruht auf einer akut einsetzenden Verlängerung der terminalen Phase des monophasischen Aktionspotentials ohne Beeinflussung der Leitungsgeschwindigkeit. Die absolute Refraktärzeit wird verlängert. Dieser elektrophysiologische Wirkmechanismus ist sowohl an das rechts- wie auch an das linksdrehende Isomer gekoppelt und im Vorhof, AV-Knoten, akzessorischen Bündeln und am Ventrikel nachgewiesen.

Die  $\beta$ -Rezeptorblockade ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, gebunden an das linksdrehende Isomer, erstreckt sich etwa gleich stark auf  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren. Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikustonus die Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Sie kann durch Hemmung von  $\beta_2$ -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sotalolhydrochlorid wird zu 75-90 % aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. In Folge eines fehlenden First-Pass-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 75-90 %. Maximale Plasmaspiegel werden bei oraler Applikation nach 2-3 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen beträgt 1,6-2,4 l/kg, die Plasmaeiweißbindung 0 %.

Pharmakologisch aktive Metaboliten sind bisher nicht nachgewiesen.

Sotalolhydrochlorid wird ausschließlich über die Niere eliminiert. Die renale Clearance beträgt 120 ml/min und entspricht der Gesamtkörper-Clearance.

Für die Plasmahalbwertszeit ergibt sich ein Wert von etwa 15 Stunden. Diese kann jedoch bei terminaler Niereninsuffizienz auf 42 Stunden ansteigen.

### 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 Rezeptordichten im Gehirn und Verhaltensänderungen bei Ratten auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg/80 mg Tabletten*

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Maisstärke, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten*

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Maisstärke, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Indigocarmin.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Tabletten*

3 Jahre

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg /160 mg Tabletten*

5 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Tabletten*

36582.02.00

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Tabletten*

34185.01.00

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten*

34185.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG***Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Tabletten*

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. November 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. November 2003

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Tabletten*

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. März 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2003

*Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten*

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Februar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Februar 2003

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT****Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Tabletten****Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 80mg Tabletten**

Für diese Arzneimittel wurden keine separaten Bioverfügbarkeitsuntersuchungen durchgeführt.

Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von *Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten* dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche *In-vitro*-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

**Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten**

- Für *Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten* wurde im Jahr 1996 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 16 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:
- Pharmakokinetische Parameter von Sotalol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<b><i>Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten</i></b> (MW ± SD)	<b>Referenzpräparat</b> (MW ± SD)
C <sub>max</sub> [ng/ml]	1282,06 ± 424,34	1405,56 ± 312,47
t <sub>max</sub> [h]	2,44 ± 0,60	2,59 ± 0,64
AUC <sub>0-∞</sub> [h x ng/ml]	13900,81 ± 2972,91	14752,62 ± 2579,73

C<sub>max</sub> maximale Plasmakonzentration

t<sub>max</sub> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC<sub>0-∞</sub> Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

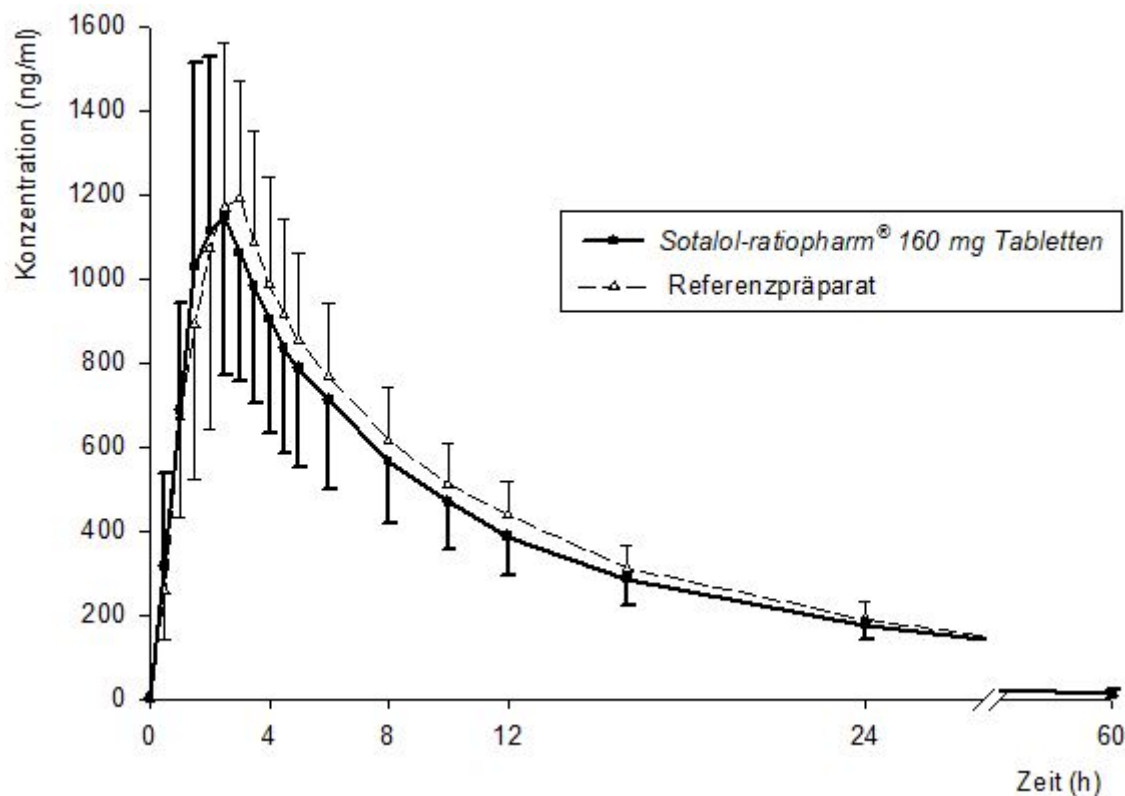


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Sotalol nach Einmalgabe von 1 Tablette Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat.

#### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Sotalol-ratiopharm<sup>®</sup> 160 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 94 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC,  $C_{\max}$  und  $t_{\max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.