

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sotalex® 160 mg Tabletten
Sotalex® mite 80 mg Tabletten
Wirkstoff: Sotalolhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sotalex 160 mg
1 Tablette enthält 160 mg Sotalolhydrochlorid.

Sotalex mite 80 mg
1 Tablette enthält 80 mg Sotalolhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Sotalex 160 mg
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit Bruchrillen auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Sotalex mite 80 mg
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit Bruchrillen auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Hälften 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

Die Einstellung auf Sotalex 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.

Bei lebensbedrohenden Arrhythmien kann bei unzureichender Wirksamkeit die Dosis auf täglich 480–640 mg Sotalolhydrochlorid in zwei oder drei Einzeldosen erhöht werden.

den. Eine Dosiserhöhung sollte in diesen Fällen nur vorgenommen werden, wenn der potentielle 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 Sotalex 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 Sotalex erst bei einem QTc Intervall unter 450 ms beginnen (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). 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 Sotalex gar nicht oder nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe folgende Tabelle).

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Empfohlene Dosierung
> 60	Normale Sotalex Dosis
30–60	½ Normale Sotalex Dosis
10–30	¼ Normale Sotalex Dosis
< 10	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.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

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

Sotalex sollte 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 Sotalex 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

- Sotalex darf nicht angewendet werden bei:
- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sotalolhydrochlorid und Sulfonamiden oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
 - 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Dipyridamol) 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 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung), 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 Blutglucosespiegel 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 intermittierendes Hinken: Es kann zu einer Verstärkung der Beschwerden vor allem zu Beginn der Behandlung kommen.
- Patienten mit Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen), Sotalolhydrochlorid darf erst nach Blockade der α -Rezeptoren verabreicht werden.

Proarrhythmien: Proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen, die zu starker Beeinträchtigung der Herzaktivität 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. Torsades 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 chinidin-ähnliche 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 Torsades de Pointes verursachen, eine polymorphe Ausprägung der ventrikulären Tachykardie, die mit einer Verlängerung des QT- Intervalls einhergeht. Die bisherigen Erfahrungen zeigen einen Zu-

sammenhang des Risikos für Torsades de Pointes mit einer Verlängerung des QT-Intervalls, der Verringerung der Herzfrequenz, dem Absinken 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 Torsades de Pointes in Verbindung gebracht werden.

Frauen scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Torsades 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 Sotalex grundsätzlich nicht bei Patienten begonnen, deren QTc-Intervall vor Behandlungsbeginn größer als 450 ms war. Die Dosierung von Sotalex sollte bei Patienten mit verlängerten QT-Intervallen sehr vorsichtig gesteigert werden.

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

Obwohl die meisten Torsades 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 Torsades 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 Torsades 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)

* Torsades de Pointes oder neue anhaltende VT/VF.

Weitere Risikofaktoren für Torsades 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 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). Sotalex 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 Torsades 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.

Anaphylaxie: Sotalolhydrochlorid kann durch seine Beta-Rezeptoren 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 Epinephrine 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 Sotalex, 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 Sotalex 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: Beta-blocker 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, Digi-



talis etc.). Eine niedrige Initialdosis und eine vorsichtige Erhöhung der Dosis ist angebracht.

Störungen des Elektrolytgleichgewichtes: Sotalex 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 Torsades 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 Sotalex behandelten Patienten wurde eine Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/min) beobachtet. Eine Bradykardie selbst erhöht das Risiko für Torsades 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%.

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.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Sotalex Tabletten nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Sotalolhydrochlorid und Calciumantagonisten 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 Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Sotalolhydrochlorid behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

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.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Sotalolhydrochlorid und Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern können, wie z. B. tri- und tetrazyklische Antidepressiva (Imipramin, Maprotilin), Antihistaminika (Astemizol, Terfenadin), Chinolon-Antibiotika (z. B. Sparfloxacin), Makrolidantibiotika (Erythromycin), Probuco, Haloperidol und Halofantrin, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten proarrhythmischer Wirkungen (Torsades de Pointes).

Einfache oder wiederholte Gabe von Sotalex 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 bekannte Risikofaktor für Proarrhythmien, in den Patienten, die mit Digoxin behandelt werden.

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 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.

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

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

Die negativ chronotropen und negativ dromotropen Wirkungen von Sotalolhydrochlorid können bei gleichzeitiger Anwendung von Reserpin, Clonidin, alpha-Methyldopa, Guanfacin und herzwirksamen 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.

Die neuromuskuläre Blockade durch Tubocurarin kann durch die Beta-Rezeptorenhemmung verstärkt werden.

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

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.

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

4.6 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. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Das Arzneimittel passiert die Plazenta und erreicht im Feten pharmakologisch wirksame Konzentrationen, so dass mit Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie beim Feten 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 3–5 Mal höher als die maternalen Plasmaspiegel sind. Wird während der Therapie mit Sotalolhydrochlorid gestillt, müssen die Säuglinge auf Anzeichen einer Beta-Blockade überwacht werden.

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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Sotalex 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 Torsades de Pointes.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Siehe Tabelle

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

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, Hypotonie, Hypoglykämie, Bradykardie bis zur Asystolie (im EKG besteht häufig ein Ersatzrhythmus), dekompensierte Herzinsuffizienz, aber auch atypische ventrikuläre Tachykardien (Torsades 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:

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt: Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride, Verminderung des HDL-Cholesterols.
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Angstzustände, Verwirrheitszustände, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, sexuelle Dysfunktion, Halluzinationen, verstärkte Traumaktivität, depressive Verstimmungen, Depressionen.
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Asthenie, Schwindel, Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Synkope, präsynkopale Zustände, Geschmacksstörungen und Kältegefühl an den Gliedmaßen.
Augenerkrankungen	Häufig: Sehstörungen. Gelegentlich: Konjunktivitis. Sehr selten: Keratokonjunktivitis, Verminderung des Tränenflusses (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten!).
Herzerkrankungen	Häufig: Torsades de Pointes, Arrhythmien, Dyspnoe, Schmerzen in der Brust, unerwünschter Blutdruckabfall, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, Bradykardie, Herzklopfen, EKG-Anomalien, AV-Überleitungsstörungen, Synkopen oder präsynkopale Zustände, Ödeme. Sehr selten: Verstärkung von Angina pectoris-Anfällen und peripheren Durchblutungsstörungen.
Gefäßerkrankungen	Häufig: Hypotonie.
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 Gastrointestinaltrakts	Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Rötung, Juckreiz, Exantheme. Gelegentlich: Alopezie.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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.
Soziale Umstände	Häufig: Hörstörungen.

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.
- Torsades 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

Stoff- und Indikationsgruppe: Klasse-III-Antiarrhythmikum mit ausgeprägter Beta-Rezeptorenblockade
ATC-Code: C07AA07

D,L-Sotalolhydrochlorid ist ein hydrophiles Klasse-III-Antiarrhythmikum mit ausgepräg-

ter Beta-Rezeptorenblockade. 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-Rezeptorenblockade 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 Sympathikotonus 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 embryonale 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

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blister
100 Tabletten **N 3**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Tel.: (089) 1 21 42-0
Fax: (089) 1 21 42-392
Postanschrift: 80632 München

Medical Information

Telefon: 0800 0752002

E-Mail: medwiss.info@bms.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Sotalex 160 mg 28379.01.00
Sotalex mite 80 mg 28379.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Sotalex 160 mg 13.04.1995/04.12.2008
Sotalex mite 80 mg 13.04.1995/04.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt