1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sotalol-ratiopharm® 40 mg Tabletten Sotalol-ratiopharm® 80 mg Tabletten Sotalol-ratiopharm® 160 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sotalol-ratiopharm® 40 mg

Jede Tablette enthält 40 mg Sotalolhydrochlorid

Sotalol-ratiopharm® 80 mg

Jede Tablette enthält 80 mg Sotalolhydrochlorid

Sotalol-ratiopharm® 160 mg Jede Tablette enthält 160 mg Sotalolhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Sotalol-ratiopharm® 40 mg Tabletten Weiße, runde, bikonvexe Tablette.

Sotalol-ratiopharm® 80 mg Tabletten Weiße, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Sotalol-ratiopharm® 160 mg Tabletten Hellblaue, runde Tablette mit Kreuzbruchkorbo

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 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 2 oder 3 Einzeldosen erhöht werden. 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 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	

Kreatinin- Clearance (ml/min)	Empfohlene Dosierung
10-30	1/4 Normale Sotalol-Dosis
< 10	Nicht oder nur mit Vorsicht anwenden

Art der Anwendung

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

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

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.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

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® darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonamiden 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

ratiopharm GmbH

 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 intermittierendes Hinken: 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 α-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 kom-

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 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 Torsades 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 Torsades 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 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 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 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 möglicher-

weise 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 %.

Siehe Tabelle unten

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). 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 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 Exanthemen 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.

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

boll district integration of the			
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.

GmbH

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 Koronarinsuffizient aufgedeckt

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 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

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 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

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® Tabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Sotalolratiopharm® Tabletten als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sotalol 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 Calcium-Antagonisten vom Nifedipin-, Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall und infolge der additiven Wirkung auf den Sinus- und AV-Knoten zu bradykarden Herzrhythmusstörungen, höhergradigen atrioventrikulären Überleitungsstörungen und Herzversagen

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).

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 β-Rezeptor-blockierende Eigenschaften haben, kann zu additiven Klasse-II-Wirkungen (Blutdruck- und Herzfreguenzabfall) führen.

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

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; möglichweise steht dies in Zusammenhang mit dem Vorliegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz, einem bekannten 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 β_2 -Rezeptor-Agonisten wie z.B. Salbutamol, Terbutalin und Isoprenalin mit Sotalolhydrochlorid kann es vorkommen, dass die Dosierung des B2-Rezeptor-Agonisten erhöht werden muss.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sotalolhydrochlorid und trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen und Narkotika sowie Antihypertensiva, Diuretika und Vasodilatatoren 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, α-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 β-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 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. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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 β-Blockade hin sorgfältig überwacht werden.

Sotalolhydrochlorid akkumuliert in der Muttermilch, wobei Wirkstoffspiegel erreicht werden, die 3- bis 5-mal höher als die maternalen Plasmaspiegel sind. Wird während der Therapie mit Sotalolhydrochlorid gestillt, müssen die Säuglinge auf Anzeichen einer β-Blockade überwacht werden.

ratiopharm GmbH

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit 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

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 Torsades de Pointes.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Verwirrtheitszustände, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen, verstärkte Traum-

> aktivität, depressive Verstimmungen, Depressionen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Asthenie, Schwindel, Benommenheit,

Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Parästhesien und Kältegefühl an den Gliedmaßen.

Gliedmais

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: Torsades de Pointes,

Arrhythmien, 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 peri-

pheren Durchblutungs-

störungen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-

raums und Mediastinums Häufig: Dyspnoe.

Gelegentlich: Bei Patienten mit obstruk-

tiven Ventilationsstörungen kann Atemnot ausgelöst werden.

Sehr selten: Allergische Bronchitis mit

Fibrosierung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe,

Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-

zellgewebes

Häufig: Rötung, Juckreiz,

Exantheme.

Gelegentlich: Alopezie

Arzneimittel mit β -Rezeptoren blockierenden Eigenschaften können sehr selten eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und

Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe bzw.

Muskelschwäche.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und

der Brustdrüse

Häufig: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Müdigkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-

ger

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 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, 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 Substanzelimination 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 β-adrenergen Agonisten oder transvenöse Schrittmachertherapie.
- Kardialer Block (II. oder III. Grades): transvenöse Schrittmachertherapie.
- Hypotonie: β-Sympathomimetika 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.
- 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 EIGEN-SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Klasse-III-Antiarrhythmikum mit ausgeprägter β-Rezeptorenblockade ATC-Code: C07AA07

D,L-Sotalolhydrochlorid ist ein hydrophiles Klasse-III-Antiarrhythmikum mit ausgeprägter β -Rezeptorenblockade. Die Klasse-III-antiarrhythmische Wirkung beruht auf einer akut einsetzenden Verlängerung der termi-

ratiopharm GmbH

Sotalol-ratiopharm® Tabletten

nalen 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 β -Rezeptorenblockade ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, gebunden an das linksdrehende Isomer, erstreckt sich etwa gleich stark auf β_1 - und β_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 β_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. Infolge 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 Rezeptorendichten im Gehirn und Verhaltensänderungen bei Ratten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sotalol-ratiopharm® 40 mg/80 mg Tab-

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

Sotalol-ratiopharm® 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® 40 mg Tabletten 3 Jahre

Sotalol-ratiopharm® 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® 40 mg Tabletten 36582 02 00

Sotalol-ratiopharm® 80 mg Tabletten 34185.01.00

Sotalol-ratiopharm[®] 160 mg Tabletten 34185.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Sotalol-ratiopharm® 40 mg Tabletten Datum der Erteilung der Zulassung: 2. November 1998

Sotalol-ratiopharm® 80 mg Tabletten Datum der Erteilung der Zulassung: 5. März 1998

Sotalol-ratiopharm® 160 mg Tabletten Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Februar 1998

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55 60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH Arneimittel GmbH zur Bioverfügbarkeit von Sotalol-ratiopharm® Tabletten

Sotalol-ratiopharm® 40 mg Tabletten Sotalol-ratiopharm® 80 mg Tabletten

Für diese Arzneimittel wurden keine separaten Bioverfügbarkeitsuntersuchungen durchgeführt.

Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von *Sotalol-ratiopharm®*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® 160 mg Tabletten

- Für Sotalol-ratiopharm® 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® 160 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	Sotalol- ratiopharm® 160 mg Tabletten (MW±SD)	Referenz- präparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	1282,06 ± 424,34	1405,56 ± 312,47
t _{max} [h]	$2,44 \pm 0,60$	$2,59 \pm 0,64$
AUC _{0-∞}	13900,82	14752,62 + 2579.73

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasma-

konzentration

 ${\sf AUC_{0-\infty}}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Sotalol-ratiopharm® 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.

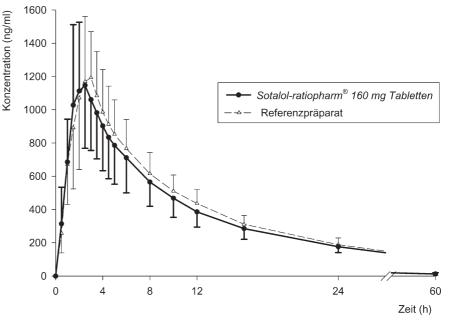


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Sotalol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Sotalol-ratiopharm*® *160 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.

6 005066-12474