

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Darob® mite
80 mg Tabletten

Darob®
160 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Sotalolhydrochlorid

Darob® mite:
1 Tablette enthält 80 mg Sotalolhydrochlorid.

Darob®:
1 Tablette enthält 160 mg Sotalolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil:
1 Tablette Darob mite enthält 26,75 mg Lactose-Monohydrat.

1 Tablette Darob enthält 53,5 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Schwerwiegend 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,

Art und Dauer der Anwendung

Die Einstellung auf Darob 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. in Abständen von einem Monat mit Standard-EKG bzw. drei Monaten mit Langzeit-EKG und ggf. Belastungs-EKG). Bei Verschlechterung einzelner Parameter, 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.

Schwerwiegend 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 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.

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 Schlägen/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 eine Dosisreduktion auf die Hälfte, bei Werten unter 10 ml/min (Serum Kreatinin > 5 mg/dl) auf ein Viertel zu empfehlen.

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

Darob® mite/Darob® sollte nicht zu den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Aufnahme des Wirkstoffs 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.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Kinder

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Sotalolhydrochlorid bei Kindern nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

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

4.3 Gegenanzeigen

Darob® mite/Darob® 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
- AV-Block II. und III. Grades
- SA-Block
- Sinusknotensyndrom
- Bradykardie (< 50 Schläge/min)
- vorbestehender QT-Verlängerung
- Hypokaliämie
- Hypomagnesiämie
- Hypotonie
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- obstruktiven Atemwegserkrankungen
- metabolischer Azidose
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4).

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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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-Spiegel sollten regelmäßig kontrolliert werden.
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Symptome einer Hypoglykämie können verschleiert werden. Der Blutglukosespiegel sollte während der Behandlung mit Sotalolhydrochlorid überwacht werden.
- strengem Fasten
- Hyperthyreose, adrenerge Symptome können verdeckt werden
- 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.

Arzneimittel mit Beta-Rezeptoren-blockierenden Eigenschaften können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu Psoriasis-förmigen Exanthenen führen.

Sotalolhydrochlorid kann durch seine Beta-Rezeptoren blockierenden Eigenschaften die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

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

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.

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.

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.

Die Anwendung von Darob® oder Darob® mite kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Darob® oder Darob® mite als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Darob® mite oder Darob® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Sotalolhydrochlorid und Calciumantagonisten vom 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 und höhergradigen atrioventrikulären Überleitungsstörungen kommen.

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Diso-

pyramid) bei Patienten, die mit Sotalolhydrochlorid behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Bei einer Kombinationsbehandlung mit Antiarrhythmika der Klasse I (insbesondere Chinidin-ähnliche Substanzen) und anderen Klasse-III-Antiarrhythmika besteht die Gefahr einer übermäßigen QT-Verlängerung, verbunden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Kammerarrhythmien. Um eine exzessive QT-Verlängerung zu vermeiden, sollte auch die Anwendung anderer Antiarrhythmika der Klasse III gemieden werden.

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), Makrolid-Antibiotika (Erythromycin), Probuco, Haloperidol, Halofantrine oder Toredin besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten proarrhythmischer Wirkungen (Torsade de pointes).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen; eine Verstärkung der Sinusknotensuppression ist denkbar.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sotalolhydrochlorid und Noradrenalin 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, Narkotika und Opioide 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 herzirksamen Glykosiden zunehmen.

Die neuromuskuläre Blockade durch Tubocurarin kann durch die Betarezeptorenhemmung 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

Sotalolhydrochlorid darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen mit einer Anwendung bei Schwangeren vorliegen. Tierstudien haben ein reproduktionstoxisches Potenzial gezeigt (siehe Abschnitt 5.4).

Das Arzneimittel passiert die Plazenta und erreicht im Feten pharmakologisch wirksame Konzentrationen, sodass 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 β -Blockade hin sorgfältig überwacht werden.

Sotalolhydrochlorid wird mit der Muttermilch ausgeschieden und akkumuliert in der Muttermilch, wobei Wirkstoffspiegel erreicht werden, die 3–5-mal höher als die maternalen Plasmaspiegel sind. Eine Therapie mit Sotalolhydrochlorid wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Wird während der Therapie mit Sotalolhydrochlorid gestillt, müssen die Säuglinge auf Anzeichen einer β -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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
 Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
 Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
 Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypoglykämie: Zeichen eines erniedrigten Blutzuckers (insbesondere Tachykardie) können unter Sotalolhydrochlorid-Therapie verschleiert werden. Dies ist vor allem bei strengem Fasten sowie bei Diabetikern und

bei Patienten mit einer Anamnese spontaner Hypoglykämien zu beachten.

Wie unter einer Therapie mit anderen Beta-blockern können unter Sotalolhydrochlorid Fettstoffwechselstörungen auftreten: Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride, Verminderung des HDL-Cholesterols.

Psyche

Häufig: Angstzustände, Verwirrheitszustände, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen, verstärkte Traumaktivität, depressive Verstimmungen.

Nervensystem

Häufig: Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Parästhesien und Kältegefühl an den Gliedmaßen.

Augen

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

Ohr und Innenohr

Häufig: Hörstörungen

Herz und Kreislauf

Häufig: 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.

Proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen, die zu starker Beeinträchtigung der Herzfähigkeit 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.

Schwerwiegende Proarrhythmien (anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflattern/-flimmern bzw. Torsade de pointes) sind überwiegend dosisabhängig und treten meist frühzeitig nach Behandlungsbeginn sowie Dosissteigerung auf.

Atemwege

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

Gastrointestinale Beschwerden

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

Haut

Häufig: Rötung, Juckreiz, Exantheme.
Gelegentlich: Alopezie.

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

Bewegungsapparat

Muskelkrämpfe bzw. Muskelschwäche.

Fortpflanzungsorgane

Potenzstörungen.

Allgemeine Störungen

Häufig: Fieber, Müdigkeit.

Sotalolhydrochlorid kann durch seine Beta-Rezeptoren blockierenden Eigenschaften die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

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, 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 Substanzelelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

Als Gegenmittel können gegeben werden:

- Atropin:
1–2 mg intravenös als Bolus
- Betasympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt:
Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Epinephrin
- Glukagon:
initial 1–10 mg intravenös
anschließend 2–2,5 mg pro Std. als Dauerinfusion.

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 Betarezeptorenblockade
ATC-Code: C07AA07

D,L-Sotalolhydrochlorid ist ein hydrophiles Klasse-III-Antiarrhythmikum mit ausgeprägter Beta-Rezeptorenblockade. Die Klasse-III-antiarrhythmische Wirkung beruht auf einer akut einsetzenden Verlängerung der terminalen Phase des monophasischen Aktionspotenzials 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, an 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. 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 Plasmaproteinbindung 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 Bioverfügbarkeit

Siehe Tabelle und Abbildung Seite 4

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

		Test ¹	Referenzpräparat ¹	Punktschätzer (90 % CI) ²
maximale Plasmakonzentration (C_{max}):	[ng/ml]	1155 ± 243	1288 ± 264	92 (81–98) ³
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	[h]	2,71 ± 0,69	2,94 ± 0,77	nicht signifikant ⁴
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	[ng/ml/h]	13602 ± 2162	14270 ± 2217	97 (90–101) ³

¹ Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung

² CI = Konfidenzintervall

³ Varianzanalyse der log-transformierten Daten

⁴ Wilcoxon signed rank test

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zum Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

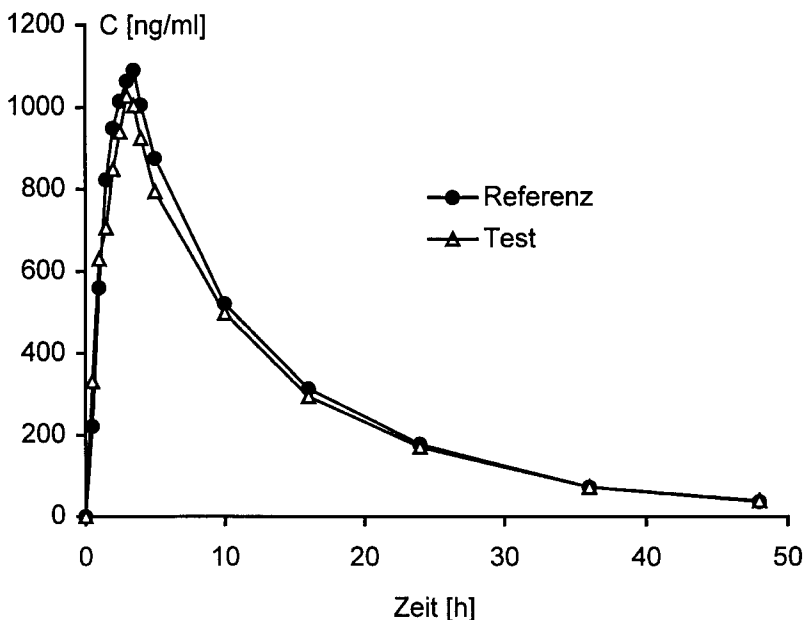


Abbildung 1: Vergleich der Sotalol-Plasmakonzentrationen nach Einmalgabe von jeweils 160 mg Sotalolhydrochlorid.

5.4 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

Darob® mite und Darob®:
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hydroxypropylmethylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Darob® mite:

Packung mit 20 Tabletten N 1
 Packung mit 50 Tabletten N 2
 Packung mit 100 Tabletten N 3

Darob®:

Packung mit 20 Tabletten N 1
 Packung mit 50 Tabletten N 2
 Packung mit 100 Tabletten N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine.

7. Inhaber der Zulassung

Abbott GmbH & Co. KG
 Max-Planck-Ring 2
 65205 Wiesbaden
 Telefon: (06122) 58-0
 Telefax: (06122) 58-1244

8. Zulassungsnummern

Darob® mite: 44967.01.00
 Darob®: 44967.02.00

9. Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Darob® mite: 02. 03. 1999
 Darob®: 02. 03. 1999

10. Stand der Information

Mai 2008

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
 10831 Berlin