

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sotalol Mylan 160 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 160 mg sotalolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, halkaisija 9,5 mm, jakouurre ja merkintä "SL" ja "160" toisella puolella, toinen puoli sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kammioarytmiat:

- Hengenvaarallisten kammiotakykardioiden hoito
- Symptomaattisten lyhytkestoisten kammiotakykardioiden hoito.

Supraventrikulaariset arytmiat:

- Paroksysmaalisen eteistakykardian, paroksysmaalisen eteisvärinän, paroksysmaalisen eteis-kammiosolmukkeen kiertoaktivaatiotakykardian, paroksysmaalisen ylimääräistä johtorataa käyttävän AV-kiertoaktivaatiotakykardian ja sydänleikkauksen jälkeisen paroksysmaalisen supraventrikulaarisen takykardian ehkäisy.
- Normaalin sinusrytmin ylläpito eteisvärinän tai eteislepatuksen rytminsiirron jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sotalol Mylan -hoidon saa aloittaa tai sen annostusta muuttaa vasta, kun potilaan tila on arvioitu asianmukaisesti, seuraavin lääketieteellisin menetelmin: EKG-tutkimus ja siihen liittyvä korjatun QT-ajan mittaaminen, munuaisen toimintakokeet, elektrolyyttitasen mittaaminen ja muun samanaikaisen lääkityksen arviointi (ks. kohta 4.4).

Muiden rytmihäiriölääkkeiden tavoin myös Sotalol Mylan -hoito pitää aloittaa ja lääkeannosta suurentaa vain sellaisissa olosuhteissa, joissa sydämenrytmiä voidaan seurata ja arvioida. Annostus sovitetaan yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan. Proarytmioita saattaa ilmetä hoidon alun lisäksi myös aina annosta suurennettaessa.

Sotalol Mylan -hoitoa ei saa lopettaa yhtäkkiä valmisteiden beeta-adrenergisia reseptoreita salpaavien ominaisuuksien vuoksi. Hoidon lopettamisessa on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus (angina pectoris, aiempi akuutti sydäninfarkti) tai hypertensio, jotta sairaus ei pahenisi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Sotalolin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Seuraavaa annosteluohjelmaa suositellaan:

Oraalinen hoito

Tabletit otetaan 1–2 tuntia ennen ateriaa.

Aloitussuositus on 80 mg joko kerta-annoksena tai jaettuna kahteen annokseen. Tablettiannosta sovitetaan asteittain 2–3 päivän välein vakaan tilan saavuttamiseksi ja QT-ajan seuraamiseksi. Vaste saavutetaan useimmilla potilailla, kun 160–320 mg/vrk otetaan kahtena annoksena noin 12 tunnin välein. Hengenvaarallisessa uusiutuvassa kammioperäisessä rytmihäiriössä voidaan tarvita jopa 480–640 mg/vrk. Tällaisia annoksia saa käyttää vain erikoislääkärin valvonnassa ja vain, jos hoidosta mahdollisesti koitua hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin haittavaikutusten, erityisesti proarytmioiden, riski (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Koska Sotalol Mylan erittyy pääasiassa virtsaan, annostusta on pienennettävä seuraavan taulukon mukaisesti silloin, kun kreatiniinipuhdistuma on alle 60 ml/min:

<i>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</i>	<i>Annoksen sovittaminen</i>
> 60	Suosittelut annos
30–60	1/2 suositusannoksesta
10–30	1/4 suositusannoksesta
< 10	Vältä sotalolin käyttöä

Kreatiniinipuhdistuma voidaan määrittää seerumin kreatiniinipitoisuuden perusteella Cockcroft-Gaultin kaavan avulla:

Miehet:

$(140 - \text{ikä}) \times \text{paino (kg)}$

$72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}$

Naiset: kuten yllä $\times 0,85$

Kun seerumin kreatiniini ilmoitetaan muodossa mikromol/l, jaa arvo 88,4:llä (1 mg/dl = 88,4 mikromol/l).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse sovittaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

4.3 Vasta-aiheet

Sotalolia ei saa käyttää silloin, kun potilaalla on:

- sairaan sinuksen oireyhtymä
- toisen tai kolmannen asteen AV-katko (paitsi jos potilaalla on toimiva sydämentahdistin)
- synnynnäinen tai hankittu pitkän QT:n -oireyhtymä; kääntyvien kärkien takykardia (*torsades de pointes*)
- oireinen sinusbradykardia
- kontrolloimaton sydämen vajaatoiminta
- kardiogeeninen sokki
- sydänlihasta lamaava anestesia
- hoitamaton feokromosytooma
- hypotensio (muu kuin arytmiaan liittyvä)
- Raynaud'n oireyhtymä ja vakava ääreisverenkiertohäiriö
- aiempi krooninen obstruktiivinen hengitystiesairaus tai bronkiaaliastma

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- metabolinen asidoosi
- munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon äkillinen lopettaminen

Beetasalpaajahoidon äkillisen lopettamisen on havaittu aiheuttavan yliherkkyyttä katekoliamiineille. Joissakin tapauksissa äkillisen hoidon lopettamisen yhteydessä on ilmennyt angina pectorista ja rytmihäiriöitä ja muutamissa tapauksissa on raportoitu sydäninfarkteja. Kun pitkäkestoinen sotaloliannostelu lopetetaan, potilasta on seurattava tarkoin, etenkin silloin, jos hänellä on iskeeminen sydänsairaus. Annostusta on pienennettävä mahdollisuuksien mukaan vähitellen 1–2 viikon kuluessa ja aloitettava samanaikaisesti korvaushoito tarpeen mukaan. Hoidon äkillinen lopettaminen voi tuoda esiin piilevän sepelvaltimoiden vajaatoiminnan. Potilaalle voi kehittyä myös hypertensio.

Proarytmiat

Rytmihäiriölääkkeiden haittavaikutus on jo olemassa olevan rytmihäiriön paheneminen tai uusien rytmihäiriöiden provokaatio. QT-aikaa pidentävät lääkkeet voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardian, joka on pidentyneeseen QT-aikaan liittyvä monimuotoinen kammiotakykardia. Tähänastinen kokemus viittaa siihen, että kääntyvien kärkien takykardian riski liittyy QT-ajan pidentymiseen, sydämen syketiheyden harvenemiseen, kalium- ja magnesiumpitoisuuksien pienenemiseen seerumissa (esim. diureetin käytöstä johtuva), korkeaan sotalolipitoisuuteen plasmassa (esim. yliannostuksen tai munuaisten vajaatoiminnan vuoksi) ja sotalolin samanaikaiseen käyttöön sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin on yhdistetty kääntyvien kärkien takykardia (kuten masennuslääkkeet ja ryhmän I rytmihäiriölääkkeet) (ks. kohta 4.5). Kääntyvien kärkien takykardian riski saattaa olla suurempi naisilla.

Kääntyvien kärkien takykardian esiintyvyys riippuu annoksen suuruudesta. Niitä esiintyy yleensä heti hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen, ja ne häviävät itsestään suurimmalta osalta potilaita. Useimmat kääntyvien kärkien takykardiaepisodit ovat itseään rajoittavia tai aiheuttavat oireita (esim. synkoppeen). Joskus ne voivat edetä kammiovärinäksi.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli pitkäaikainen kammiotakykardia/kammiovärinä (VT/VF), vaikean proarytmian (kääntyvien kärkien takykardia tai uusi pitkäaikainen VT/VF) esiintyvyys oli < 2 % ad 320 mg. Suuremmilla annoksilla esiintyvyys kaksinkertaistui.

Kuten alla on esitetty, vakavat proarytmiat, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia, olivat annoksesta riippuvaisia.

Vakavien proarytmioiden ilmaantuvuus (%) annostasoittain potilailla, joilla on pitkäkestoinen VT/VF		
Vuorokausiannos (mg)	Vakavien proarytmioiden ilmaantuvuus*	Potilaita (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)

*Kääntyvien kärkien takykardia tai uusi pitkäkestoinen VT/VF

Muita kääntyvien kärkien takykardian riskitekijöitä olivat liiallinen QTc (sykkeen suhteen korjattu QT) -ajan piteneminen ja anamnestinen kardiomegalia tai sydämen vajaatoiminta. Pitkäkestoinen kammiotakykardia ja anamnestinen sydämen vajaatoiminta aiheuttavat suurimman vaikean

proarytmian riskin (7 %). Proarytmiatapahtumiin on varauduttava paitsi hoidon alussa myös aina annoksen suurentamisen jälkeen; tällaiset tapahtumat ilmenevät yleensä 7 päivän kuluessa hoidon aloittamisesta tai annoksen suurentamisen yhteydessä. Kun hoito aloitetaan 80 mg:lla vuorokaudessa ja annosta suurennetaan vähitellen, proarytmiariski vähenee. Sotalolia tulee käyttää varoen, jos QTc on hoidon aikana yli 500 ms, ja annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee vakavasti harkita, kun QTc-väli on yli 550 ms. Kääntyvien kärkien takykardiaan liittyvien monien riskitekijöiden vuoksi on aina noudatettava varovaisuutta käytettäessä sotalolia.

Arytmioita koskevat kliiniset tutkimukset

Kliinisisä tutkimuksissa, joihin osallistui 3 257 arytmiapotilasta, ilmeni uusi ventrikulaarinen arytmia tai tämän pakeneminen 4,3 %:lla, mukaan lukien pitkäkestoinen kammiotakykardia noin 1 %:lla ja kääntyvien kärkien takykardia 2,4 %:lla. Lisäksi noin 1 %:ssa potilaskuolemista syytä pidettiin mahdollisesti lääkkeeseen liittyvänä. Niillä potilailla, joilla oli muita, vähemmän vakavia ventrikulaarisia arytmioita ja supraventrikulaarisia arytmioita, kääntyvien kärkien takykardiaa ilmeni ensin mainituilla 1 %:lla ja viimeksi mainituilla 1,4 %:lla.

Elektrolyyttihäiriöt

Sotalolia ei saa antaa potilaille, joilla on hypokalemia tai hypomagnesemia, ennen kuin epätasapaino on korjattu. Nämä tilat voivat pidentää QT-aikaa entisestään ja suurentaa siten kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Elektrolyytti- ja happo-emästatapainoon on kiinnitettävä erityistä huomiota potilailla, joilla on vaikea tai pitkittynyt ripuli tai jotka saavat samanaikaisesti magnesiumin ja/tai kaliumin erityistä lisääviä lääkkeitä.

Sydämen vajaatoiminta

Beetasalpaus voi heikentää sydänlihaksen supistumiskykyä entisestään ja pahentaa sydämen vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava hoidon alussa hoidettaessa potilaita, joilla on vasemman kammion toimintahäiriö ja johon se saavat lääkettä (esim. ACE:n estäjää, diureettia, digitalista jne.). Tällöin suositellaan pientä aloitusannosta ja huolellista annoksen titrausta.

Infarktin jälkitila

Sotalolihoitoon hyöty-haittasuhde on arvioitava sydäninfarktipotilailla, joilla sydämen vasemman kammion toiminta on heikentynyt. Potilaan tarkka seuranta ja annostitus ovat oleellisia sekä hoidon aloittamisen yhteydessä että sen aikana. Sotalolin käyttöä olisi vältettävä potilailla, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on $\leq 40\%$, mutta joilla ei ole vakavia kammioarytmioita.

EKG-muutokset

Liiallinen QT-välin piteneminen yli 550 ms:iin voi olla toksisuuden merkki, ja sitä pitää välttää. Bradykardia suurentaa kääntyvien kärkien takykardian riskiä.

Prinzmetalnin angina

Beetareseptoreja salpaavien lääkkeiden kuten sotalolin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on Prinzmetalnin angina (angina pectoris inversa), sillä angina pectoris -riski suurenee.

Anafylaksia

Potilaille, joille monet allergeenit ovat aiemmin aiheuttaneet anafylaktisia reaktioita, voi kehittyä tavanomaista vaikeampi reaktio toistuvassa altistuksessa beetasalpaajahoidon aikana. Tällaiset potilaat eivät ehkä vastaa adrenaliiniannoksiin, joita tavallisesti käytetään allergiareaktioiden hoidossa.

Anestesia

Muiden beetasalpaajien tavoin varovaisuutta on noudatettava sotalolin käytössä leikkauspotilailla ja sellaisten anesteettien käytön yhteydessä, jotka lamaavat sydänlihaksen toimintaa (esim. syklopropani tai trikloorietyleni).

Diabetes mellitus

Varovaisuutta on noudatettava sotalolin käytössä potilailla, joilla on diabetes (erityisesti labiili diabetes) tai spontaaneja hypoglykemia-kohtauksia anamneesissa, koska beetasalpaus saattaa peittää akuutin hypoglykemian alkamiseen liittyviä tärkeitä merkkejä, kuten takykardian.

Kilpirauhasen liikatoiminta

Beetasalpaus saattaa peittää tiettyjä kilpirauhasen liikatoiminnan kliinisiä merkkejä (esim. takykardian). Siksi varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden hoidossa, joilla epäillään kilpirauhasen liikatoiminnan kehittymistä, jotta beetasalpaajahoitoa ei tarvitsisi lopettaa yhtäkkiä, mikä voisi pahentaa kilpirauhasen liikatoiminnan oireita, mukaan lukien hypertyreoottista kriisiä.

Munuaisten vajaatoiminta

Sotaloli eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, minkä vuoksi annosta on sovitettava potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Psoriaasi

Beetasalpaajien on raportoitu pahentavan tavallisen psoriaasin (*psoriasis vulgaris*) oireita vain harvoin.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rytmihäiriölääkkeet

Sotalolihoiton aikana ei suositella samanaikaista hoitoa ryhmään IA kuuluvien rytmihäiriölääkkeiden (kuten disopyramidin, kinidiinin ja prokainamidin) eikä muiden rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaronin ja bepridiilin) kanssa, koska ne pidentävät refraktaariaikaa (ks. kohta 4.4). Samanaikainen hoito muilla beetasalpaajilla voi johtaa additiivisiin ryhmän II vaikutuksiin.

Muut QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, kun sotalolia käytetään yhdessä muiden QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden kanssa (huom: seuraava lista ei ole täydellinen, ja on aina aiheellista tutustua samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden tuoteinformaatioon):

- rytmihäiriölääkkeet: ryhmä Ia (kinidiini, disopyramidi, prokaiiniamiidi, aimaliini), Ic (flekainidi, sibentsoliini), III (amiodaroni, atsimilidi, dofetilidi, dronedaroni, ibutilidi)
- masennuslääkkeet: SSRI-lääkkeet (sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini), trisykliset masennuslääkkeet (klomipramiini, amitriptyliini, desipramiini, imipramiini, nortriptyliini)
- psykoosilääkkeet: fentiatsiinit (mesoridatsiini, tioridatsiini, levomepromatsiini, klooripromatsiini), butyrofenonit (haloperidoli, droperidoli, fluvoksamiini), muut (pimotsidi, sultopridi, amisulpridi, sertindoli)
- antibiootit: fluorokinolonit (siprofloksasiini, moksifloksasiini, gatifloksasiini, levofloksasiini), makrolidit (atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, roksitromysiini)
- malarialääkkeet: (halofantriini, klorokiini, artemimoli)
- antihistamiinit: H₁-antihistamiinit (astemitsoli, terfenadiini, prometatsiini, difenhydramiini), H₂-reseptorin salpaajat (simetidiini, famotidiini)
- prokineettiset lääkkeet / pahoinvointilääkkeet: (sisapridi, domperidoni, ondansetroni)
- proteiinikinaasin estäjät: (vandetanibi, sunitinibi, sorafenibi)
- muut: (arseenitrioksidi, donepetsiili, propofoli, tratsodoni, hydrokodoni, metadoni, bepridiili, probukoli, ranolatsiini, hydroksitsiini, flukonatsoli, papaveriini, anagrelidi, pentamidiini, vinkamiini, fenoksediiili).

Floktafeniini

Beetasalpaajat voivat estää floktafeniinin mahdollisesti aiheuttamaan hypotensioon tai sokkiin liittyviä kompensatorisia kardiovaskulaarisia reaktioita.

Kalsiuminestäjät

Beetasalpaajien ja kalsiuminestäjien samanaikainen annostelu on aiheuttanut hypotensiota, bradykardiaa, johtumishäiriöitä ja sydämen vajaatoimintaa. Beetasalpaajia ei tulisi käyttää yhdessä sydämen toimintaa lamaavien kalsiuminestäjien (kuten verapamiilin ja diltiatseemin) kanssa AV-johtumiseen ja kammiotoimintaan kohdistuvien additiivisten vaikutusten vuoksi.

Kaliumhukkaa aiheuttavat diureetit

Näiden lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa, mikä suurentaa kääntyvien kärkien takykardian riskiä (ks. kohta 4.4).

Protonipumpun estäjät

Hypomagnesemiaa voi esiintyä, jolloin kääntyvien kärkien takykardian riski suurenee (omepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli, esomepratsoli) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset, *Elektrolyyttihäiriöt*).

Muut kaliumhukkaa aiheuttavat lääkkeet

Amfoterisiini B (i.v.), kortikosteroidit (systeminen annostelu) ja eräät laksatiivit voivat myös aiheuttaa hypokalemiaa. Potilaan kaliumtasoja pitää seurata ja korjata ne asianmukaisesti sotalolilääkityksen aikana.

Klonidiini

Beetasalpaajat voivat vahvistaa joskus klonidiinilääkityksen lopettamisen yhteydessä havaittavaa ns. rebound-hypertensiota. Siksi beetasalpaajahoito on lopetettava hitaasti useita päiviä ennen kuin klonidiinihoito lopetetaan vähitellen.

Digitalisglykosidit

Sotalolin kerta- ja toistuva annostelu ei vaikuta seerumin digoksiinitasoihin merkitsevästi. Proarytmia oli yleisempää sotalolia saaneilla potilailla, jotka saivat myös digitalisglykosideja. Tämä saattaa kuitenkin liittyä digitalisglykosideja saavilla potilailla esiintyvään kongesttiiviseen sydämen vajaatoimintaan, joka on proarytmian tunnettu riskitekijä. Digitalisglykosidin yhdistäminen beetasalpaajahoitoon voi pidentää AV-johtumisaikaa.

Katekoliamiinihukkaa aiheuttavat lääkkeet

Katekoliamiinihukkaa aiheuttavien lääkkeiden (kuten reserpiinin, guanetidiinin tai alfametyylidopan) ja beetasalpaajan samanaikainen käyttö voi alentaa liikaa sympaattista lepojännitettä. Potilasta on seurattava tarkoin hypotension ja/tai merkittävän, mahdollisesti pyörtymisen aiheuttavan bradykardian varalta.

Insuliini ja oraaliset diabeteslääkkeet

Hyperglykemiaa saattaa ilmetä, ja diabeteslääkkeiden annostusta voi olla tarpeen muuttaa. Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian (takykardia) oireita.

Lihassetäjäntit (esim. tubokurariini)

Beetasalpaajat pidentävät hermo-lihasliitoksen salpausta.

Huomioon otettavaa

Beeta₂-reseptorin stimulantit

Beeta-agonistien annostusta voi olla tarpeen lisätä.

Interaktiot muiden lääkkeiden ja /laboratoriokokeiden kanssa

Virtsan erittyvä sotaloli voi suurentaa virheellisesti virtsan metanefriinitasoa fotometrisissä määrittelyissä. Jos sotalolipotilaalla epäillään feokromosytoomaa, virtsakoe on tehtävä korkeapainestekromatografian (HPLC) avulla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sotalolihydrokloridilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole saatu näyttöä teratogeenisuudesta eikä muista sikiölle haitallisista vaikutuksista. Vaikka raskaana olevilla naisilla ei ole tehty asianmukaisia kontrolloituja tutkimuksia, sotalolihydrokloridin on osoitettu läpäisevän istukan ja sitä on lapsivedessä. Beetasalpaajat vähentävät istukan perfuusiota, mikä voi aiheuttaa sikiön kuoleman tai ennenaikaisen tai keskossynnytyksen. Vastasyntyneellä voi myös esiintyä bradykardiaa, hypoglykemiaa tai hypotensiota useiden päivien ajan synnytyksen jälkeen, jos potilas on saanut beetasalpaajia kuten sotalolia lähellä laskettua aikaa. Siksi sotalolia tulisi käyttää raskausaikana vain, jos hoidosta mahdollisesti koitua hyöty arvioidaan sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi. Vastasyntyntä on seurattava erityisen tarkoin syntymää seuraavien 48–72 tunnin ajan, jos äidin sotalolihoitoa ei ole voitu lopettaa 2–3 päivää ennen synnytystä.

Imetys

Useimmat beetasalpaajat, erityisesti rasvaliukoiset yhdisteet, erittyvät rintamaitoon, tosin vaihtelevassa määrin. Siksi imetystä ei suositella beetasalpaajahoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tietoja ei ole saatavana, mutta sellaisia haittavaikutuksia kuten huimaus ja uupumus esiintyy satunnaisesti, mikä on otettava huomioon (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sotalolin yleisimmät haittavaikutukset johtuvat sen beetareseptoreita salpaavista ominaisuuksista. Haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja vaativat vain harvoin hoidon keskeyttämistä tai lopettamista. Mahdollisesti ilmenevät haittavaikutukset häviävät yleensä, kun annostusta pienennetään. Tällaisia haittavaikutuksia ovat dyspnea, väsymys, heitehuimaus, päänsärky, kuume, liiallinen bradykardia ja/tai hypotensio. Tärkeimmät haittavaikutukset, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia, johtuvat proarytmioista (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmien ja yleisyyden mukaan luokiteltuina. Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen	($\geq 1/10$)
Yleinen	($\geq 1/100, < 1/10$)
Melko harvinainen	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Harvinainen	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen	(< 1/10 000)
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Tuntematon	Hypoglykemia
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus Ahdistuneisuus Unihäiriöt Mielialan muutos
Hermosto	Yleinen	Parestesia Päänsärky Astenia Huimaus Uupumus Pyöritys
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt
Sydän	Yleinen	Kääntyvien kärkien takykardia

		Sydämen vajaatoiminta Hypotensio Bradykardia Sydämen rytmihäiriö Rintakipu Edeema Sydämentykytys EKG-löydösten poikkeavuudet Synkopee Presynkopee
	Tuntematon	Eteis-kammiokatkos Ääreisverisuonisairaus (Raynaud'n oireyhtymä, katkokävely) Angina pectoris
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Yleinen	Dyspnea
	Tuntematon	Bronkospasmi
Ruuansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu Oksentelu Ripuli Dyspepsia Pahoinvointi Ilmavaivat
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
	Tuntematon	Alopesia Kutina Voimakas hikoilu Psoriasiksen kaltaiset tilat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Seksuaalitoimintojen häiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume Makuaistin häiriöt
Sosiaaliset olosuhteet	Yleinen	Kuulovamma

Rytmihäiriöpotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset, jotka johtivat sotalolihoidon lopettamiseen, olivat väsymys 4 %, bradykardia (< 50/min) 3 %, dyspnea 3 %, proarytmia 2 %, astenia 2 % ja huimaus 2 %.

Kliinisissä tutkimuksissa 3 256 potilasta, joilla oli sydämen rytmihäiriötä (1 363 potilaalla oli pitkittynyt kammiotakykardia), sai sotalolivalmistetta suun kautta. Heistä 2 451 sai lääkettä vähintään kahden viikon ajan. Merkittävimmät haittatapahtumat olivat kääntyvien kärkien takykardia ja muut vakavat uudet ventrikulaariset arytmiat, joita ilmeni seuraavasti:

Potilasryhmät			
	VT/VF (n = 1 363)	NSVT/PVC (n = 946)	SVA (n = 947)
Kääntyvien kärkien takykardia	4,1 %	1,0 %	1,4 %
Pitkäkestoinen VT/VF	1,2 %	0,7 %	0,3 %

VT = kammiotakykardia; VF = kammiovärinä; NSVT = lyhytkestoinen kammiotakykardia;
PVC = enneaikainen kammiosupistus; SVA = supraventrikulaarinen arytmia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Sotalolin tahallinen tai tahaton yliannostus on harvoin johtanut kuolemaan. Sotalolipitoisuutta plasmassa voidaan pienentää suuresti hemodialyysin avulla.

Yliannostuksen oireet ja hoito

Yleisimmät odotettavissa olevat oireet ovat bradykardia, sydämen vajaatoiminta, hypotensio, bronkospasmit ja hypoglykemia. Seuraavanlaisia kliinisiä oireita on todettu, kun sotalolin tahallinen yliannostus on ollut suuri (2–16 g): hypotensio, bradykardia, QT-ajan pidentyminen, kammioisälyöntisyys, kammiotakykardia, kääntyvien kärkien takykardia.

Yliannostustilanteessa sotalolihoito on keskeytettävä, ja potilasta on seurattava tarkoin.

Hoitoehdotus

Bradykardia: atropiini (0,5–2 mg iv), muu antikolinerginen lääke, beeta-agonisti (isoprenaliini 5–25 mikrog/min hitaana iv-injektiona) tai väliaikainen laskimonsisäinen tahdistus.

Johtumishäiriö (2. ja 3. asteen): Väliaikainen tahdistus.

Hypotensio: Adrenaliinista voi olla enemmän hyötyä kuin isoprenaliinista tai noradrenaliinista, liitännäistekijöistä riippuen.

Bronkospasmi: Aminofylliini tai inhaloitava beeta-2-agonisti.

Kääntyvien kärkien takykardia: DC-kardioversio, väliaikainen tahdistus, adrenaliini ja/tai magnesiumsulfaatti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epäselektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AA07.

D,1-sotaloli on epäselektiivinen vesiliukoinen beetasalpaaja, jolla ei ole sympatomimeettistä ominaisaktiiviteettia eikä membraania stabiloivaa vaikutusta.

Sotalolin rytmihäiriöihin kohdistuva vaikutus perustuu sekä beetareseptorisalpaukseen (Vaughan-Williamsin ryhmä II) että sydämen aktiopotentiaalinnan keston pidentämiseen (Vaughan-Williamsin ryhmä III). Sotalolilla ei tiedetä olevan vaikutusta aktiopotentiaaliseen nousunopeuteen eikä siten depolarisaatiovaiheeseen.

Sotaloli pidentää aktiopotentiaalinnan kestoa sydänkudoksissa tasaisesti viivästyttämällä repolarisaatiovaihetta. Sen yksi tärkeimpiä vaikutuksia on eteisten, kammioiden ja ylimääräisten johtoratojen refraktaariakojen pidentäminen.

Ryhmiin II ja III kuuluvien rytmihäiriölääkkeiden ominaisuudet voivat näkyä EKG:ssä PR-, QT- ja QT_c-aikojen pidentymisenä ilman, että QRS-kompleksin kesto muuttuu merkittävästi.

Sotalolin d- ja l-isomeereillä on samanlaisia ryhmän III antiarytmisiä vaikutuksia, mutta l-isomeeri vastaa käytännöllisesti katsoen kaikista beetasalpauksesta. Vaikka merkittävä beetasalpaus voidaan saavuttaa jo 25 mg:lla suun kautta, ryhmän III vaikutukset tulevat yleensä esiin vasta yli 160 mg:n vuorokausiannoksella.

Sotalolin adrenergisiä reseptoreita salpaava vaikutus alentaa sydämen syketiheyttä (negatiivinen kronotrooppinen vaikutus) ja vähentää supistumisvoimaa rajoitetusti (negatiivinen inotrooppinen vaikutus). Nämä muutokset sydämen toiminnassa vähentävät sydänlihaksen hapenkulutusta ja kuormitusta. Muiden beetasalpaajien tavoin myös sotaloli estää reniinin vapautumista. Sen reniiniä suppressoiva vaikutus on merkittävä sekä levossa että rasituksessa. Muiden beetasalpaajien tavoin myös sotaloli alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta verenpainepotilailla vähitellen, mutta merkittävästi. Sotalolin päivittäinen kerta-annos säilyttää ympärivuorokautisen verenpainekontrollin sekä makuu- että pystyasennossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annetun sotalolin biologinen hyötyosuus on lähes täydellinen (yli 90 %). Oraalisen annostelun jälkeen huippupitoisuus saavutetaan 2,5–4 tunnissa ja vakaan tilan pitoisuus plasmassa 2–3 vuorokaudessa. Sotalolin nauttiminen tavallisen aterian yhteydessä vähentää biologista hyötyosuutta noin 20 % verrattuna paasto-olosuhteisiin. Sotalolin pitoisuus plasmassa on suhteessa annokseen välillä 40–640 mg/vrk. Sotaloli jakautuu sentraaliseen (plasma) ja perifeeriseen tilaan, ja sen eliminaation puoliintumisaika on 10–20 tuntia. Sotaloli ei sitoudu plasman proteiineihin eikä metaboloitu. Pitoisuus plasmassa vaihtelee erittäin vähän eri yksilöillä. Sotaloli läpäisee veri-aivoesteen huonosti, ja sen pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 10 % pitoisuudesta plasmassa. Sotaloli eliminoituu ensisijaisesti munuaisteitse. Noin 80–90 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja loput ulosteeseen. Annosta on pienennettävä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Ikä ei muuta farmakokinetiikkaa merkittävästi, tosin heikentynyt munuaisten toiminta voi iäkkäillä potilailla hidastaa lääkkeen erittymistä ja siten lisätä lääkkeen kertymistä elimistöön.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten tuloksia ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Maissitärkkelys
Povidoni
Natriumitärkkelysglykolaatti
Puhdistettu talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytettävä huoneenlämmössä (+15 – +25 °C) alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 tai 100 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11626

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.11.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sotalol Mylan 160 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 160 mg sotalolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita, runda tabletter, diameter 9,5 mm, brytskåra och märkning ”SL” och ”160” på ena sidan, den andra sidan är slät.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ventrikulära arytmier:

- Behandling av livshotande ventrikulära arytmier
- Behandling av symtomatiska kortvariga ventrikulära arytmier.

Supraventrikulära arytmier:

- Profylax mot paroxysmal förmakstakykardi, paroxysmalt förmaksflimmer, paroxysmal AV-nodal återkopplingstakykardi, paroxysmal AV-nodal återkopplingstakykardi med extra retledningsbana och paroxysmal supraventrikulär takykardi efter hjärtoperation.
- Underhållsbehandling för att bibehålla normal sinusrytm efter konvertering av förmaksflimmer eller förmaksfladder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Insättande av behandling med eller förändring av dosering av Sotalol Mylan får göras först efter adekvat medicinsk utvärdering av patientens tillstånd enligt följande: EKG-undersökning med tillhörande kontroll av QTc-intervall, funktionstester av njurarna, mätning av elektrolytbalans och bedömning av annan samtidig medicinering (se avsnitt 4.4).

I likhet med andra antiarytmika ska behandling med Sotalol Mylan endast inledas och dosen ökas under förhållanden där hjärtrytmen kan övervakas och utvärderas. Doseringen ska vara individuell och baseras på patientens terapisvar. Proarytmi kan förekomma inte bara vid behandlingens början utan även vid varje dosökning.

På grund av den hämmande effekten på betaadrenerga receptorer får behandling med Sotalol Mylan inte avbrytas abrupt. Särskild försiktighet vid utsättning av behandlingen ska iakttas med patienter med ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, tidigare akut hjärtinfarkt) eller hypertension för att undvika försämring av sjukdomen (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för sotalol i behandling av barn under 18 år har inte fastställts.

Följande doseringsschema rekommenderas:

Oral behandling

Tabletterna tas 1–2 timmar före måltid.

Initialt ges 80 mg som engångsdos eller fördelat på 2 doseringstillfällen. Dosen ökas med 2–3 dagars intervall för att uppnå steady state och ge möjlighet till kontroll av QT-intervall. De flesta patienter svarar på en dygnsdos av 160–320 mg fördelat på 2 doser med cirka 12 timmars mellanrum. Vid livshotande, refraktära ventrikulära arytmier kan doser på upp till 480–640 mg/dag behövas. Sådana doser får endast användas under övervakning av en specialistläkare, och enbart om den eventuella nyttan med behandlingen bedöms överväga risken för biverkningar, i synnerhet proarytmier (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Då Sotalol Mylan huvudsakligen utsöndras i urinen ska dosen minskas enligt nedanstående tabell vid en kreatininclearance under 60 ml/min:

<i>Kreatininclearance (ml/minut)</i>	<i>Dostitrering</i>
> 60	Rekommenderad dos
30–60	1/2 av den rekommenderade dosen
10–30	1/4 av den rekommenderade dosen
< 10	Undvik användning av sotalol

Kreatininclearance kan beräknas från kreatininkoncentrationen i serum med Cockcroft-Gaults formel:

Män:

$(140 - \text{ålder}) \times \text{vikt (kg)}$

$72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}$

Kvinnor: enligt ovan $\times 0,85$

När serumkreatinin uppges som mikromol/l ska värdet delas med 88,4 (1 mg/dl = 88,4 mikromol/l).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Sotalol får inte användas hos patienter med:

- sjuka sinus-syndrom
- AV-block av grad II och III (som inte behandlas med pacemaker)
- medfött eller förvärvat långt QT-syndrom; torsades de pointes
- symptomgivande sinusbradykardi
- icke kompenserad hjärtinsufficiens
- kardiogen chock
- anestesi med myokarddepressiva anestetika
- obehandlat feokromocytom
- hypotension (inte beroende på arytmier)
- Raynauds sjukdom och allvarliga perifera cirkulationsstörningar
- tidigare kronisk obstruktiv lungsjukdom eller bronkialastma
- överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

- metabolisk acidos
- njurinsufficiens (kreatininclearance < 10 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Abrupt utsättning av behandlingen

Överkänslighet för katekolaminer har observerats vid abrupt utsättande av betablockerare. Angina pectoris och arytmier och några fall av hjärtinfarkter har i vissa fall rapporterats efter snabbt avbrytande av behandling med betablockerare. Utsättning av sotalol efter långtidsbehandling kräver noggrann övervakning, i synnerhet av patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Dosen ska i mån av möjlighet trappas ned under 1–2 veckor och ersättande behandling ska vid behov insättas samtidigt. En latent koronarinsufficiens hos arytmipatienter kan demaskeras vid abrupt utsättning. Hypertension kan också utvecklas hos patienter.

Proarytmier

En biverkning med arytmiläkemedel är försämring av befintlig arythmi eller framkallande av nya arytmier. Läkemedel som förlänger QT-intervallet kan orsaka torsades de pointes, en polymorf ventrikeltakykardi som förekommer vid förlängt QT-intervall. Erfarenhet visar att risk för torsades de pointes föreligger vid förlängt QT-intervall, minskad hjärtfrekvens, låga halter av kalium och magnesium i serum (t.ex. till följd av användning av diuretika), höga plasmanivåer av sotalol (t.ex. vid överdosering eller njurinsufficiens) samt vid samtidig användning av andra läkemedel som kan orsaka torsades de pointes (såsom antidepressiva och antiarytmika i klass I) (se avsnitt 4.5). Kvinnor kan ha en ökad risk för torsades de pointes.

Incidensen av torsades de pointes är dosberoende. Torsades de pointes förekommer vanligen genast i början av behandlingen eller efter dosökning och försvinner spontant hos de flesta patienterna. De flesta torsades de pointes-episoderna är självbegränsande eller förenade med symptom (t.ex. synkope). I vissa fall kan de övergå i ventrikelflimmer.

I kliniska studier på patienter med persisterande ventrikeltakykardi/ventrikelflimmer (VT/VF) var incidensen av allvarliga proarytmier (torsades de pointes eller ny persisterande VT/VF) < 2 % i doser upp till 320 mg. Incidensen fördubblades vid högre doser.

Såsom nedan visas var allvarliga proarytmier, inklusive torsades de pointes, dosberoende.

Frekvens av allvarliga proarytmier (%) per dosnivå hos patienter med persisterande VT/VF		
Daglig dos (mg)	Allvarliga proarytmier, frekvens*	Patienter (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)

*Takykardi med torsades de pointes eller ny persisterande VT/VF

Andra riskfaktorer för torsades de pointes var förlängt QTc (korrigerad QT)-tid och tidigare kardiomegali eller hjärtsvikt. Patienter med persisterande ventrikulära takykardier och tidigare hjärtsvikt löper den största risken att få allvarliga proarytmier (7 %). Proarythmi kan förekomma inte bara när terapi påbörjas utan även vid varje dosökning; detta inträffar oftast inom 7 dagar efter behandlingens början eller vid dosökning. Då behandlingen inleds med 80 mg dagligen, som sedan gradvis ökas, reduceras risken för proarythmi. Sotalol ska användas med försiktighet vid QTc som överstiger 500 ms under behandlingen, och dosreducering eller behandlingsavbrott ska

överbägas allvarligt vid QTc över 550 ms. Dä många faktorer kan spela en roll vid uppkomsten av torsades de pointes ska försiktighet alltid iakttagas vid användning av sotalol.

Kliniska prövningar av arytmier

I kliniska prövningar med 3 257 arytmipatienter uppkom ny ventrikulär arythmi eller förvärring av befintlig ventrikulär arythmi hos 4,3 % av patienterna, inklusive persisterande ventrikulär takykardi hos ca 1 % och torsades de pointes hos 2,4 %. Dessutom ansågs orsaken till ca 1 % av dödsfallen hos patienter möjligen ha ett samband med läkemedlet. Hos de patienter som hade andra, mindre allvarliga ventrikulära arytmier och supraventrikulära arytmier, förekom torsades de pointes hos 1 % av de förstnämnda och 1,4 % hos de sistnämnda.

Elektrolytstörningar

Sotalol ska inte ges till patienter med hypokalemi eller hypomagnesemi innan detta korrigerats. Dessa tillstånd kan förstärka QT-förlängningen och därmed öka risken för torsades de pointes. Man ska vara särskilt uppmärksam på elektrolyt- och syra-bas balansen hos patienter med svåra eller långvariga diarréer och hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som ökar utsöndringen av magnesium och/eller kalium.

Hjärtinsufficiens

Betablockad kan ytterligare försämra kontraktiliteten hos myokardiet och orsaka försämring av hjärtsvikt. Försiktighet ska iakttagas vid insättning av behandling hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion som behandlas medikamentellt (t.ex. ACE-hämmare, diuretika, digitalis osv.). I dessa fall rekommenderas en låg initialdos och omsorgsfull dositering.

Följdtillstånd efter hjärtinfarkt

Risk-nyttoförhållandet av behandling med sotalol ska utvärderas hos patienter med hjärtinfarkt och nedsatt vänsterkammarmfunktion. Det är väsentligt med noggrann övervakning och dositering, både i samband med behandlingsstart och under behandlingen. Sotalol bör inte ges till patienter med vänsterkammarejektionsfraktion ≤ 40 % som inte har allvarliga ventrikulära arytmier.

EKG-förändringar

Förlängning av QT-intervallet till mer än 550 ms kan vara ett tecken på toxicitet och ska undvikas. Bradykardi ökar risken för torsades de pointes.

Prinzmetalangina

Betareceptorblockerande läkemedel såsom sotalol ska administreras med försiktighet till patienter med Prinzmetalangina (angina pectoris inversa) då risken för angina pectoris ökar.

Anafylaktiska reaktioner

Hos patienter som tidigare drabbats av anafylaktiska reaktioner p.g.a. flera allergener kan betablockerare vid upprepad exponering medföra en allvarligare reaktion än vanligt. Adrenalin i normaldos för allergiska reaktioner kanske inte ger förväntad terapeutisk effekt hos dessa patienter.

Anestesi

I likhet med andra betablockerare ska sotalol ges med försiktighet till opererade patienter och i fall där patienten fått anestetika med myokarddepressiv effekt (t.ex. cyklopropan eller trikloretylen).

Diabetes mellitus

Försiktighet ska iakttagas vid användning av sotalol hos patienter med diabetes (i synnerhet labil diabetes) eller tidigare spontana anfall av hypoglykemi eftersom betareceptorblockering kan maskera viktiga tecken på akut hypoglykemi, såsom takykardi.

Hypertyroidism

Betareceptorblockering kan maskera symtom på hypertyreos (t.ex. takykardi). Därför ska försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med misstänkt hypertyreos, för att undvika abrupt utsättning av betablockerare då detta skulle kunna ge en försämring av symtom på hypertyreos, inklusive utveckling av tyreotoxisk kris.

Nedsatt njurfunktion

Sotalol elimineras i huvudsak via njurarna, varför dosjustering krävs vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Psoriasis

Betablockerare har endast i sällsynta fall rapporterats förvärra symtom på psoriasis (*psoriasis vulgaris*).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 g) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiarytmika

Klass IA antiarytmika (såsom disopyramid, kinidin och prokainamid) och andra antiarytmika (såsom amiodaron och bepridil) rekommenderas inte tillsammans med sotalol, på grund av deras egenskap att förlänga refraktärperioden (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av andra betablockerare ger additiv klass II effekt.

Andra läkemedel som förlänger QT-intervallet

Sotalol ska användas med yttersta försiktighet tillsammans med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (obs: följande förteckning är inte uttömmande, och man bör alltid bekanta sig med produktinformationen för samtidig medicinering):

- antiarytmika: klass Ia (kinidin, disopyramid, prokainamid, aimalin), Ic, (flekainid, cibenzolin), III (amiodaron, azimilid, dofetilid, dronedaron, ibutilid)
- antidepressiva: SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin), tricykliska antidepressiva (klomipramin, amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin)
- antipsykotika: fentiaziner (mesoridazin, tioridazin, levomepromazin, klorpromazin), butyrofenoner (haloperidol, droperidol, fluvoxamin), andra (pimozid, sultoprid, amisulprid, sertindol)
- antibiotika: fluorokinoloner (ciprofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin), makrolider (acitromycin, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin)
- malarialäkemedel: (halofantrin, klorokin, artemimol)
- antihistaminer: H1-antihistaminer (astemizol, terfenadin, prometazin, difenhydramin), H2-antagonister (cimetidin, famotidin)
- prokinetika/illamåendeläkemedel: (cisaprid, domperidon, ondansetron)
- proteinkinashämmare: (vandetanib, sunitinib, sorafenib)
- övriga: (arseniktrioxid, donepezil, propofol, trazodon, hydrokodon, metadon, bepridil, probukol, ranolazin, hydroxizin, flukonazol, papaverin, anagrelid, pentamidin, vinkamin, fenoxedil).

Floktafenin

Betablockerare kan hämma kompensatoriska kardiovaskulära reaktioner i samband med hypotension och chock, orsakad av floktafenin.

Kalciumantagonister

Samtidig behandling med kalciumantagonister och betablockerare orsakat hypotension, bradykardi, ledningsdefekter och hjärtsvikt. Betablockerare ska inte användas i kombination med kardiodepressiva kalciumantagonister (såsom verapamil och diltiazem) på grund av additiva effekter på den atrioventrikulära överledningen och ventrikelfunktionen.

Diuretika som ökar utsöndringen av kalium

Användning av dessa läkemedel kan medföra hypokalemi eller hypomagnesi, vilket ökar risken för

torsades de pointes (se avsnitt 4.4).

Protonpumpshämmare

Hypomagnesemi kan förekomma, vilket medför en ökad risk för torsades de pointes (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol) (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet, *Elektrolytstörningar*).

Andra läkemedel som ökar utsöndringen av kalium

Amfotericin B (i.v), kortikosteroider (systemisk administrering) samt vissa laxermedel kan orsaka hypokalemi. Patientens kaliumnivåer ska kontrolleras och korrigeras vid samtidig användning av sotalol.

Klonidin

Betablockerare kan ibland förstärka s.k. rebound-hypertoni som ibland ses vid utsättning av klonidin. Därför ska behandlingen med betablockerare gradvis utsättas långsamt i flera dagar innan klonidinbehandlingen gradvis stoppas.

Digitalisglykosider

Engångsdosering och upprepad dosering av sotalol påverkar inte signifikant serumnivåerna av digoxin. Proarytmi är vanligare hos sotalol-behandlade patienter som också får digitalisglykosider. Detta kan dock härledas till befintlig hjärtsvikt, som är en känd riskfaktor för proarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglykosider. Kombinationen av digitalisglykosider och betablockerare kan öka den atrioventrikulära överledningstiden.

Läkemedel som minskar frisättningen av katekolamin

Samtidig användning av läkemedel som minskar frisättningen av katekolamin (såsom reserpin, guanetidiner eller alfa-metyldopa) och betablockerare kan ge upphov till alltför kraftig sympatikusdämpning. Patienterna ska kontrolleras med avseende på tecken på hypotension och/eller markant bradykardi, som kan förorsaka synkope.

Insulin och orala antidiabetika

Hyperglykemi kan förekomma och dosen av diabetesläkemedel kan behöva justeras. Betablockerare kan maskera tecken på hypoglykemi (takykardi).

Muskelavslappnande medel (t.ex. tubokurarin)

Betablockerare förlänger blockeringen av den neuromuskulära förbindelsen.

Observera

B₂-receptorstimulerare

Dosen beta-agonister kan behöva ökas.

Interaktioner med andra läkemedel och laboratorieprover

Sotalol som utsöndras i urinen kan leda till missvisande höga metanefrinnivåer i urinen vid fotometrisk bestämning. Vid misstanke om feokromocytom hos patienter som behandlas med sotalol ska urinprovet utföras med hjälp av högupplösande vätskekromatografi (HPLC).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier med sotalolhydroklorid har inte påvisat teratogena eller andra skadliga effekter på fostret. Även om det inte finns adekvata, välkontrollerade prövningar på gravida har man visat att sotalolhydroklorid passerar placenta och kan påvisas i fostervattnet. Betablockerare reducerar perfusionen av placenta, vilket kan orsaka fosterdöd eller prematur partus. Bradykardi, hypoglykemi eller hypotension kan förekomma hos nyfödda flera dagar efter förlossning om patienten har fått betablockerare, såsom sotalol, i nära anslutning till beräknad nedkomst. Sotalol ska därför användas under graviditet endast om den eventuella nyttan med behandlingen bedöms överväga den eventuella

risken för fostret. Det nyfödda barnet ska övervakas noga under 48–72 timmar efter partus om moderns sotalolbehandling inte kunnat utsättas 2–3 dagar före förlossning.

Amning

De flesta betablockerare, och i synnerhet fettlösliga föreningar, utsöndras i modersmjölk, dock i varierande grad. Amning rekommenderas därför inte under behandling med betablockerare.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga data föreligger, men biverkningar, t.ex. yrsel och trötthet, förekommer sporadiskt, vilket ska beaktas (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av sotalol beror på den betareceptorblockerande effekten. Biverkningarna är vanligen av övergående natur och behandlingen behöver sällan avbrytas eller utsättas. Möjliga biverkningar försvinner vanligen om dosen reduceras. Dessa biverkningar är dyspné, trötthet, vertigo, huvudvärk, feber, kraftig bradykardi och/eller hypotension. De viktigaste biverkningarna, inklusive torsades de pointes, orsakas av proarytmier (se avsnitt 4.4).

Sammanfattande tabell över biverkningar

Biverkningarna listas i tabellen nedan klassificerade enligt organsystem och frekvens.

Biverkningsfrekvenserna har angivits enligt följande:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100, < 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta	(< 1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).	

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Okända	Trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Okända	Hypoglykemi
Psykiska störningar	Vanliga	Depression Ångest Sömnstörningar Humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi Huvudvärk Asteni Yrsel Utmattning Svimning
Ögon	Vanliga	Synstörningar
Hjärtat	Vanliga	Torsades de pointes Hjärtinsufficiens Hypotoni Bradykardi Hjärtarytmi Bröstmärta Ödem Palpitationer EKG-abnormaliteter Synkopé Presynkopé

	Okända	AV-block Perifer cirkulationsstörning (Raynauds syndrom, claudicatio intermittens) Angina pectoris
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
	Okända	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanliga	Magsmärta Kräkningar Diarré Dyspepsi Illamående Flatulens
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Okända	Alopeci Klåda Kraftig svettning Psoriasisliknande tillstånd
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber Smakstörningar
Sociala omständigheter	Vanliga	Hörselskada

I kliniska prövningar på patienter med hjärtarytmier var följande de vanligaste orsakerna till utsättning av sotalol trötthet 4 %, bradykardi (< 50 slag/min) 3 %, dyspné 3 %, proarytmi 2 %, asteni 2 % och yrsel 2 %.

I kliniska prövningar fick 3 256 patienter med hjärtarytmier (1 363 patienter hade persisterande ventrikulär takykardi) oralt administrerat sotalol. 2 451 av dem fick läkemedlet under minst två veckor. De mest signifikanta biverkningarna var torsades de pointes och andra allvarliga nya ventrikulära arytmier, vilka förekom enligt nedan:

Patientgrupper			
	VT/VF (n = 1 363)	NSVT/PVC (n = 946)	SVA (n = 947)
Torsades de pointes	4,1 %	1,0 %	1,4 %
Persisterande VT/VF	1,2 %	0,7 %	0,3 %

VT = ventrikulär takykardi; VF = kammarflimmer; NSVT = kortvarig kammartakykardi;
PVC = hjärtkammarprematurslag; SVA = supraventrikulär arytm.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

Avsiktig eller oavsiktig överdosering med sotalol har sällan orsakat dödsfall. Hemodialys sänker plasmanivån av sotalol kraftigt.

Symtom på överdosering och behandling

De vanligaste symptomen som kan förväntas är bradykardi, hjärtsvikt, hypotension, bronkospasm och hypoglykemi. Följande kliniska symptom har rapporterats vid kraftig, avsiktig överdosering (2–16 g) av sotalol: hypotension, bradykardi, förlängning av QT-intervall, prematura ventrikelkomplex, ventrikeltakykardi samt torsades de pointes förekommit.

Vid överdosering ska terapin avbrytas och noggrann övervakning av patienten ske.

Behandlingsförslag

Bradykardi: atropin (0,5–2 mg i.v.) eller annat läkemedel med antikolinerg effekt, beta-agonist (isoprenalin, 5–25 mikrog per minut som långsam i.v. injektion) eller transvenös pacemaker.

AV-block (II och III): Transvenös pacemaker.

Hypotoni: Adrenalin kan vara till större nytta än isoprenalin eller noradrenalin, beroende på associerade faktorer.

Bronkospasm: Aminofyllin eller inhalerad beta-2-agonist.

Torsades de pointes: DC-elkonvertering, transvenös pacemaker, adrenalin och/eller magnesiumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: icke-selektiva betablockerare, ATC kod: C07AA07.

D,₁-sotalol är en icke-selektiv, vattenlöslig betablockerare som saknar såväl beta-stimulerande som membran-stabiliserande effekt.

Sotalols effekt mot arytmier bygger på både dess beta-receptorblockerande effekt (Vaughan Williams klass II) och antiarytmiska egenskaper genom förlängning av aktionspotentialens duration (Vaughan Williams klass III). Sotalol har ingen känd effekt på aktionspotentialens stegringshastighet och därmed inte på depolarisationsfasen.

Sotalol förlänger aktionspotentialens duration i myokardiet jämnt genom att förlänga repolarisationsfasen. En av dess viktigaste effekter är förlängning av den effektiva refraktärperioden i förmak, kammare samt i accessoriska ledningsbanor.

Klass II och III-antiarytmieffekterna kan återspeglas i EKG av en förlängning av PR, QT och QTc - intervallen utan signifikant förlängning av QRS-durationen.

D- och L-isomererna av sotalol har liknande klass-III antiarytmiska egenskaper, medan L-isomeren svarar för så gott som hela den betablockerande effekten. Även om betydande betablockerande effekt kan uppnås redan med 25 mg oralt, kräver klass III-effekten vanligen över 160 mg dagligen.

Sotalols beta-adrenoreceptorblockerande effekt ger lägre hjärtfrekvens (negativ kronotrop effekt) och

ger en begränsad minskning av kontraktionskraften (negativ inotrop effekt). Dessa förändringar minskar myokardiets behov av syre och hjärtats arbetsbelastning. I likhet med andra betablockerare hämmar sotalol frisättningen av renin. Den reninhämmande effekten är signifikant både i vila och arbete. I likhet med andra betablockerare ger sotalol en gradvis men signifikant sänkning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck hos hypertensiva patienter. En daglig engångsdos sotalol upprätthåller målblodtryck dygnet runt vid såväl liggande som stående.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten av oralt administrerat sotalol är nästan fullständig (över 90 %). Maximal plasmakoncentration efter peroral administrering nås efter 2,5–4 timmar och jämviktskoncentration efter 2–3 dagar. Vid samtidigt födointag minskas biotillgängligheten av sotalol med ca 20 % jämfört med fastande mage. Sotalol har linjär kinetik i doseringsintervallet 40–640 mg/dag. Sotalol distribueras till plasma och perifera vävnader med en elimineringshalveringstid på 10–20 timmar. Sotalol binds inte till plasmaproteiner och metaboliseras inte. Den interindividuela variationen av plasmanivån är liten. Sotalol har begränsad förmåga att passera blod-hjärnbarriären, och dess koncentration i cerebrospinalvätskan är ca 10 % av plasmakoncentrationen. Sotalol elimineras i första hand via njurarna. Sotalol elimineras oförändrat till 80–90 % med urinen och resterande del utsöndras med feces. Vid nedsatt njurfunktion ska dosen reduceras (se avsnitt 4.2). Ålder medför ingen signifikant förändring i farmakokinetiken, även om nedsatt njurfunktion hos geriatriska patienter kan minska utsöndringen och ge upphov till ackumulering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten av gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet vid upprepad exponering, gentoxicitet, karcinogenicitet samt reproduktionseffekter finns inte tillgängliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfat, vattenfritt
Majsstärkelse
Povidon
Natriumstärkelseglykollat
Renad talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (+15 – +25 °C) i originalförpackning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 eller 100 tabletter i PVC/aluminiumblisterförpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11626

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.11.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 15.12.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.12.2020