1. LEGEMIDLETS NAVN

Sotalol Viatris 40 mg tabletter
Sotalol Viatris 80 mg tabletter
Sotalol Viatris 160 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

40 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 40 mg sotalolhydroklorid.

80 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 80 mg sotalolhydroklorid.

160 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 160 mg sotalolhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

40 mg tablett: Hvit, rund tablett med diameter 6 mm.
80 mg tablett: Hvit, rund tablett med diameter 7 mm og delestrek.
160 mg tablett: Hvit, rund tablett med diameter 9,5 mm og delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse og behandling av ventrikulære og supraventrikulære takyarytmier.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør tilpasses individuelt og justeres slik at symptomatisk bradykardi unngås.

Arytmier: Initialt 80-160 mg fordelt på 1-2 doseringer. Vedlikeholdsdosen tilpasses individuelt i forhold til klinisk effekt. De fleste pasienter responderer på en døgndose mellom 160-320 mg. Doser over 480 mg er sjelden nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon: Ved nedsatt nyrefunksjon forlenges halveringstiden av sotalol da det hovedsakelig utskilles gjennom nyrene. Dette kan lede til akkumulering om ikke dosen reduseres eller doseringsintervallet forlenges. Kontroll av puls og blodtrykk bør gjøres oftere hos disse pasientene, spesielt ved doseøkning. Ved kreatininclearance <50 ml/minutt/1,73 m^2 kroppsoverflate (serumkreatinin ca. 180 mikromol/liter) anbefales 160 mg pr. døgn. Oppnås ikke ønsket klinisk effekt kan dosen langsomt økes til maks 320 mg pr. døgn. Ved kreatininclearance <20 ml/minutt/1,73 m^2 kroppsoverflate (serumkreatinin ca. 320 mikromol/liter) bør dosen initialt være 80 mg. Oppnås ikke ønsket klinisk effekt kan dosen langsomt økes til maks 160 mg pr. døgn. Ved regelmessig hemodialyse kan 80-160 mg gis etter hver behandling. Seponering bør foregå langsomt. Ved brå seponering etter langvarig behandling kan kardial hypersensivitet for adrenerg stimulering bl.a. gi økt smerte og mulig infarktutvikling, særlig ved ischemisk hjertesykdom. Hos de fleste pasientene

frarådes det å seponere betablokkere før operasjon. Hjertefunksjonen må overvåkes nøye, og eventuell bradykardi på grunn av vagusdominans korrigeres med 1-2 mg atropin intravenøst. Ønsker man å seponere, bør dette om mulig skje gradvis i løpet av 1-2 uker og være avsluttet senest 24 timer før anestesi.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør tas 1-2 timer før måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Bronkial astma eller annen obstruktiv lungesykdom.
- Sinusknutedysfunksjon eller AV blokk grad II og III uten pacemaker.
- Ikke kompenserbar hjertesvikt.
- Kardiogent sjokk.
- Anestesi med myokarddepressive anestetika
- Prinzmetals angina.
- Ubehandlet feokromocytom.
- Alvorlig bradykardi.
- Alvorlig hypotensjon.
- Alvorlig redusert perifer arteriell funksjon.
- Alvorlig nyresvikt (kreatininclearance <10 ml/min).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Den alvorligste bivirkningen med arytmilegemidler er en forverrelse av eksisterende arytmi eller oppståelse av nye arytmier. Legemidler som forlenger QT-intervallet kan forårsake torsade de pointes, en polymorf ventrikkeltakykardi som forekommer ved forlenget QT-intervall. Erfaring viser at risiko for torsade de pointes foreligger ved forlenget QT-intervall, minsket hjertefrekvens, lave nivåer av kalium og magnesium i serum, høye plasmanivåer av sotalol, samt ved samtidig bruk av andre legemidler som kan forårsake torsade de pointes. Pasienter med persisterende ventrikulære takykardier og tidligere hjertesvikt har den største risikoen for å få alvorlige proarytmier. Kvinner synes å ha en økt risiko for torsade de pointes.

Insidensen av torsade de pointes er doseavhengig. Torsade de pointes forekommer vanligst tidlig etter terapistart eller doseøkning. De fleste torsade de pointes forsvinner spontant, men kan være ledsaget av symptomer (f.eks. synkope). I enkelte tilfelle kan de gå over i ventrikkelflimmer. Om QT_c er lengre enn 500 ms, bør særskilt forsiktighet utvises og seponering bør overveies om QT_c under behandlingen overstiger 550 ms. Da mange faktorer kan spille en rolle ved oppkomsten av torsade de pointes, bør forsiktighet alltid utvises uansett QT_c-intervallet.

Sotalol skal ikke gis til pasienter med hypokalemi eller hypomagnesemi før dette er korrigert; disse tilstandene kan forsterke QT forlengelsen og øke risikoen for torsade de pointes. En bør være spesielt oppmerksom på elektrolytt- og syre-base balansen hos pasienter med alvorlige eller langvarige diareplager og hos pasienter som samtidig behandles med legemiddel som øker utskillelsen av magnesium og/eller kalium.

Forlengelse av QT-intervallet til >550 ms kan være et tegn på toksisitet og bør unngås. Bradykardi øker risikoen for torsade de pointes.

Bruk av betablokkere innebærer en fare for å utløse eller forverre hjertesvikt og obstruktiv lungesykdom. Ved hjertesvikt må myokardets kontraktilitet opprettholdes og svikten kompenseres. Pasienter med nedsatt kontraksjonskraft, særlig eldre, må undersøkes regelmessig med hensyn til utvikling av hjertesvikt. Betablokkere kan brukes med forsiktighet ved kompensert hjertesvikt. Betablokkere har negativ inotrop effekt, men påvirker ikke den positive inotrope effekten av digitalis.

Ved hjerteblokk grad I, må betablokkere brukes med forsiktighet på grunn av sin negative effekt på overledningstid. Dosejustering må finne sted ved symptomgivende bradykardi.

Bronkospasme forårsaket av betablokkere kan vanligvis reverseres med en $beta_2$-agonist (f.eks. terbutalin) og/eller et teofyllinderivat. Både intravenøs administrering og inhalasjon av $beta_2$-agonist bør vurderes. Dosering titreres etter klinisk respons, store doser kan være nødvendig.

Forsiktighet må utvises ved ukontrollert eller vanskelig innstillbar diabetes mellitus. Betablokkere kan maskere tegn på hypoglykemi (takykardi og tremor), og ikke-selektive betablokkere kan forsinke normaliseringen av blodsukker etter insulinindusert hypoglykemi.

Betablokkere kan maskere tegn på tyreotoksikose, men tyreoidafunksjonsprøver endres ikke.

Hos betablokkerte pasienter med anafylaktisk reaksjon på ulike allergener, kan den anafylaktiske reaksjonen forsterkes. Adrenalin i vanlige doser vil i slike tilfeller ikke alltid gi den forventede effekt.

Forsiktighet bør utvises ved metabolsk acidose.

Betablokkere kan forverre redusert arteriell funksjon (sentral, perifer, Raynauds syndrom og claudicatio intermittens), psoriasis og myasthenia gravis.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med inhalasjonsanestetika eller kalsiumantagonister (se pkt. 4.5).

Ved nedsatt nyrefunksjon bør dosen justeres (se pkt. 4.2 Dosering).

Sikkerhet og effekt hos barn er ikke undersøkt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Økt risiko for myokarddepresjon ved kombinasjon med klasse I antirytmika (f.eks. disopyramid og kinidin) og amiodaron (klasse III antiarytmika).
Fare for uttalt bradykardi og hypotensjon ved kombinasjon med kalsiumantagonister med negativ inotrop effekt (f.eks. verapamil, diltiazem). Dette gjelder særlig hos pasienter med nedsatt ventrikkelfunksjon og/eller ledningsforstyrrelser. Ved overføring fra en kalsiumantagonist til en betablokker eller omvendt, må ny intravenøs behandling ikke startes før det er gått minst 48 timer etter seponering av den tidligere behandlingen.

Samtidig behandling med kalsiumantagonister som er dihydropyridinderivater (f.eks. nifedipin) kan gi økt risiko for hypotensjon og kan føre til hjertesvikt hos pasienter med latent redusert kardial funksjon.

Digitalisglykosider i kombinasjon med betablokkere kan øke atrioventrikular overledningstid.

Betablokkere kan gi økt risiko for hypoglykemi hos diabetikere og maskere symptomer på hypoglykemi som takykardi og tremor samt forsinke normaliseringen av blodsukker etter insulinindusert hypoglykemi, gjelder særlig ikke-selektive betablokkere. Dosejustering av perorale antidiabetika og insulin kan være nødvendig.

Forsiktighet må utvises ved generell anestesi av pasienter som bruker betablokkere. Betablokkere reduserer risikoen for arytmier ved anestesi, men kan føre til nedsettelse av den reflektoriske takykardi og øke risikoen for hypotensjon ved anestesi. Ved valg av anestetikum bør det velges et middel med minst mulig grad av negativ inotrop effekt. Hjertefunkjonen må overvåkes nøye og eventuell bradykardi på grunn av vagusdominans korrigeres med intravenøs administrering av atropin, 1-2 mg intravenøst.

Ved seponering hos pasienter som bruker både betablokkere og klonidin, må betablokkeren seponeres gradvis flere dager før klonidin seponeres. Dette for å minske den potensielle ”rebound” hypertensiv

krise som følge av seponering av klonidin. Ved erstatning av klonidin med en betablokker er det tilsvarende viktig å seponere klonidin gradvis og starte med betablokkerbehandling flere dager etter at klonidin er seponert.

Samtidig behandling med kolinesterasehemmere kan gi økt risiko for bradykardi.

Samtidig behandling med alfastimulerende adrenergika kan gi økt risiko for blodtrykksstigning (f.eks. fenylpropranolamin og adrenalin), mens samtidig behandling med betastimulerende adrenergika gir gjensidig redusert effekt (antidot effekt).

Samtidig bruk av enkelte prostaglandinsyntesehemmere (NSAIDs) som f.eks. indometacin og ibuprofen, kan redusere den blodtrykkssenkende effekten av betablokkere. Steroider kan gi nedsatt blodtrykkssenkende effekt av betablokkere.

Samtidig bruk av ergotaminderivater kan gi økt risiko for vasospastiske reaksjoner hos enkelte pasienter.

Forsterket blodtrykksfall kan oppstå ved samtidig behandling med f.eks. alfablokkere, nitrater, antipsykotika (fentiazinderivater som f.eks. klorpromazin) og antidepressiva (trisykliske og de fleste SSRIer).

Hypokalemi som følge av behandling med diuretika kan øke risikoen for sotalolutløst arytmi (synkope, forlenget QT).

Ved samtidig bruk av sotalol og antacida inneholdende magnesium og aluminiumhydroksid, reduseres absorbsjonen av sotalol med 30 %. Midlene bør derfor gis med minst 2 timers mellomrom.

Stor forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk av sotalol og andre legemidler som forlenger QT-intervall, som f. eks. fluorokinoloner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Betablokkere reduserer perfusjonen av placenta og kan forårsake fosterdød og prematur fødsel. Intrauterin vekstreduksjon er observert i forbindelse med tilførsel over lengre tid ved mild og moderat hypertensjon hos gravide. Betablokkere har gitt opphav til økt fødselsvarighet og bradykardi hos foster og det nyfødte barnet. Videre er det sett hypoglykemi, hypotensjon, økt bilirubinemi samt hindret respons på anoksi hos den nyfødte. Hjerte og lungekomplikasjoner kan oppstå en tid etter partus. Barnet bør derfor overvåkes 48-72 timer etter fødsel, spesielt hvis betablokkere ikke har vært seponert 2-3 dager før fødsel. Betablokkere har ikke vist teratogene effekter i dyrestudier, men det er sett redusert navlestrøm, redusert fostervekst, forsinket forbeining og økt føtal og postnatal dødelighet. Betablokkere skal bare brukes hvis fordelen av bruken oppveier risikoen for fosteret.

Amming
Sotalol oppkonsentreres i morsmelk. Det er mulig at barnet kan bli påvirket. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at sotalol kan gi bivirkninger som svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, og at dette kan nedsette reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Sotalol tolereres vanligvis godt og bivirkningene kan i hovedsak relateres til legemidlets farmakologiske egenskaper. Bivirkningene er ofte forbigående og krever sjelden at behandlingen

avsluttes. Bivirkningen reduseres vanligvis ved dosereduksjon. De alvorligste bivirkningene er knyttet til proarytmi, inkludert "torsades de pointes".

Vanlige (≥1/100 til <1/10)):	Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	Feber
	Sirkulatoriske:	Bradykardi, tungpustethet, brystsmerte, hjertebank, ødemer, EKG-forandringer, hypotensjon, proarytmi, synkope, besvimelsessymptomer, hjertesvikt, kalde hender og føtter.
	Nevrologiske sykdommer:	Tretthet, svimmelhet, asteni, hodepine, søvnforstyrrelser, depresjon, parestesier, nedstemthet, angst.
	Gastrointestinale sykdommer:	Kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, magesmerter, flatulens.
	Hud- og underhudssykdommer:	Eksantem.
	Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	Kramper.
	Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:	Seksuell dysfunksjon.
	Øvrige:	Syn-, smaks- og hørselsforstyrrelser.
Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Hud- og underhudssykdommer:	Alopeci, hyperhidrose
	Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	Trombocytopeni

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Forsettlig eller tilfeldig overdosering av sotalol har sjelden ført til død. Hemodialyse fører til stor reduksjon av plasmanivået for sotalol.

Symptomer på og behandling av overdosering: De vanligste symptomer som kan forventes, er bradykardi, stuvningsvikt, hypotensjon, bronkospasme og hypoglykemi. I tilfeller med massiv, forsettlig overdosering (2-16 g) av sotalol, ble det observert følgende kliniske funn: Hypotensjon, bradykardi, forlenging av QT-intervall, premature ventrikulære komplekser, ventrikulær takykardi, torsades de pointes.

Dersom overdosering skjer, må behandlingen med Sotalol Viatris avbrytes og pasienten observeres nøye. I tillegg foreslås følgende terapeutiske tiltak ved behov:

Bradykardi: Atropin (0,5 til 2 mg IV), et annet antikolinergikum, en beta-adrenerg agonist (isoprenalin, 5 mikrogram per minutt, inntil 25 mikrogram, med langsom IV-injeksjon) eller transvenøs hjertepacing.

Hjerteblokk (andre og tredje grad): Transvenøs hjertepacing.

Hypotensjon: Adrenalin kan være nyttigere enn isoprenalin eller noradreanlin, avhengig av omstendighetene.

Bronkospasme: Aminofyllin eller aerosol beta$_2$-stimulant.

Torsades de pointes: DC-kardioversjon, transvenøs hjertepacing, adrenalin og/eller magnesiumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe*:* Betablokkere, ikke-selektive, ATC-kode: C07A A07

Virkningsmekanisme
Hovedmekanismen er konkurrerende hemming av katekolaminer ved adrenerge betareseptorer i hjerte-karsystemet. Sotalol er en ikke-selektiv hydrofil beta-adrenerg reseptor-blokker, uten egenstimulering og uten membranstabiliserende effekt.

Farmakodynamiske effekter
Legemidlets beta-adrenerge blokkering forårsaker en reduksjon i hjertefrekvensen (negativ kronotropisk effekt) og en begrenset reduksjon i kraften i sammentrekningen (negativ inotropisk effekt). Disse hjerteforandringene reduserer myokards oksygenforbruk og hjertearbeid. På samme måte som andre betablokkere, hemmer sotalol frigjøringen av renin. Sotalols reninundertrykkende virkning er viktig både under hvile og under aktivitet. På samme måte som andre beta-adrenerge blokkere, gir sotalol en gradvis, men signifikant reduksjon i både det systoliske og det diastoliske blodtrykket hos hypertensive pasienter.

Sotalol har vist seg å ha klasse III-antiarytmiske egenskaper. Sotalol forlenger aksjonspotensialets varighet uniformt i hjertevevet ved å forsinke repolarisasjonsfasen. Legemidlets hovedeffekter er forlengelse av effektiv refraktærperiode i atriale, ventrikulære og aksessoriske ledningsbaner. Klasse III-egenskapene kan leses på EKG som en forlenging av QT-intervallet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Den biologiske tilgjengeligheten er nærmest 100 %. Dårligere absorbsjon fås ved samtidig inntak av føde, spesielt kalsiumrik kost. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 2-3 timer og steady-state plasmanivåer oppnås etter 2-3 dager.

Distribusjon
Distribusjonen skjer til et sentralt (plasma-) og et perifert kompartment med en halveringstid på 10-20 timer. Sotalol bindes ikke til plasmaproteiner og metaboliseres ikke. Det er svært liten individuell variasjon i plasmanivåene. Sotalol passerer blod-hjerne-barrieren i liten grad, med konsentrasjoner i cerebrospinalvæsken på bare 10 % av plasmakonsentrasjonene.

Eliminasjon
Den primære eliminisjonsveien er utskilling via nyrene. Ca. 80-90 % av en dose utskilles uforandret i urinen, mens resten utskilles i feces.

Pasientfaktorer
Dosereduksjon kan være nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen opplysninger av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kalsiummonohydrogenfosfat
Maisstivelse
Povidon
Natriumkarboksymetylstivelse
Talkum
Magnesiumstearat
Vann.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 ºC.

6.5 Emballasje (type og innhold)

40 mg, 80mg og 160 mg: 30 stk. og 100 stk. i blister.
Blisterbrettene er merket og perforerte slik at de kan splittes til endose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

40 mg: 95-1745
80 mg: 7946
160 mg: 7947

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

80 mg og 160 mg:	Dato for første markedsføringstillatelse: 19.01.94 Dato for siste fornyelse: 19.01.2004
40 mg:	Dato for første markedsføringstillatelse: 24.02.1997

Dato for siste fornyelse: 24.02.2002

10. OPPDATERINGSDATO

04.01.2024