

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 mittausta, munuaisen toimintakokeet, elektrolyytitaseen mittausta ja muun samanaikaisen lääkityksen arviointi (ks. kohta 4.4).

Muiden rytmihäiriölääkkeiden tavoin myös Sotalol Mylan -hoito pitää aloittaa ja lääkemannosta 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 valmisteen 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).

Pediatriiset 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.

Aloitussannos 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 kammioeräisessä 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-katkos (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 sotaloliantostelu 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 pölvän 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. synkopeen). 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 (%) annostasoinen 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

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 3 257 arytmiapotilasta, ilmeni uusi ventrikulaarinen arytmia tai tämän paheneminen 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-emästasapainoon 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 estäjä, 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 trikloorietyleeni).

Diabetes mellitus

Varovaisuutta on noudatettava sotalolin käytössä potilailla, joilla on diabetes (erityisesti labiili diabetes) tai spontaaneja hypoglykemiakohtauksia 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, prokainamidi, 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, sulopridi, amisulpridi, sertindoli)
- antibiootit: fluorokinolonit (siprofloksasiini, moksifloksasiini, gatifloksasiini, levofloksasiini), makrolidit (atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, roksitromysiini)
- malaria lääkkeet: (halofantriini, klorokiini, artenimoli)
- 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, fenoksedili).

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 kammio toimintaan kohdistuvien additiivisten vaikutusten vuoksi.

Kaliumhukkaa aiheuttavat diureetit

Näiden lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa hypokalemiatai 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 (systeeminen annostelu) ja eräät laksatiivit voivat myös aiheuttaa hypokalemiatai. 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 merkittävästi. Proarytmia oli yleisempää sotalolin saaneilla potilailla, jotka saivat myös digitalisglykosideja. Tämä saattaa kuitenkin liittyä digitalisglykosideja saavilla potilailla esiintyvään kongestiiviseen 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.

Lihaskalpaajat (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 metanefriinitasojen fotometrisissä määrityksissä. Jos sotalolipotilaalla epäillään feokromosytoomaa, virtsakoe on tehtävä korkeapainestekromatografian (HPLC) avulla.

4.6 He delmällisyys, 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 kärkein 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 ravitsemus	Tuntematon	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus Ahdistuneisuus Unihäiriöt Mielialan muutos
Hermosto	Yleinen	Parestesia Päänsärky Astenia Huimaus Uupumus Pyöritys
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt
Sydän	Yleinen	Kääntyvien kärkein 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 Psoriasis-kaltaiset tilat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Seksuaalitoimintojen häiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume Makuuain 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 rytmihäiriöitä (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. Terveystieteiden 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, kammiolisälyöntisyys, 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 sydänekudoksissa tasaisesti viivästyttämällä repolarisaatiovaihetta. Sen yksi tärkeimpiä vaikutuksia on eteisten, kammioiden ja ylimääräisten johtoratojen refraktaariaikojen 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 kaikesta beetasalpauksesta. Vaikka merkitsevä 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 merkitsevä sekä levossa että rasituksessa. Muiden beetasalpaajien tavoin myös sotaloli alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta verenpainepotilailla vähitellen, mutta merkitsevästi. Sotalolin päivittäinen kerta-annos säilyttää ympärivuorokautisen verenpainekontrollin sekä makuu- että pystyasennossa.

5.2 Farmakokineetiikka

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 farmakokineetiikkaa merkitsevästi, 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
Natriumtarkkelysglykolaatti
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/alumiiniläpipo inopakkauksessa.

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

4.10.2020