

## Indicatie

Atriumfibrilleren.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de bètablokkers van december 2012 wordt **sotalol** door Ephor niet als bètablokker van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van atriumfibrilleren wegens een ongunstig bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties.(1)

Sotalol is geregistreerd voor supraventriculaire tachycardieën.(2) Sotalol is sinds 1974 internationaal in de handel.

Sotalol is een niet-selectieve bètablokker en heeft in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties bij ouderen. Sotalol kan verlenging van het QT-interval en torsade de pointes veroorzaken.

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is zeer klein (<100).

### Effectiviteit:

**Atriumfibrilleren:** Er zijn geen verschillen gevonden bij ouderen tussen sotalol en atenolol en metoprolol voor de preventie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames of cardioversie.(3) Indien bij de behandeling van atriumfibrilleren bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.

**Bijwerkingen:** sotalol wordt bij ouderen minder goed verdragen dan atenolol en metoprolol. Sotalol is een niet-selectieve bètablokker. Niet-selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties. Sotalol kan verlenging van het QT-interval en torsade de pointes veroorzaken.

Sotalol kan cardiovasculaire bijwerkingen, hallucinaties en verwardheid geven en kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen). Pas op met de combinatie met andere QT-verlengende middelen.

**Farmacokinetiek:** De terminale halfwaardetijd was bij ouderen significant groter dan bij de jongeren (gemiddeld  $11,4 \pm 16$  vs.  $7,1 \pm 0,9$  uur;  $p < 0.025$ ). De totale plasma klaring was bij ouderen verminderd ( $3.32 \pm 0.23$  vs.  $5.93 \pm 1.0$  ml/min/kg,  $p < 0.05$ ). Als verklaring gaven de auteurs de verminderde nierfunctie bij ouderen.(4)

**Dosering:** geen dosisaanpassing vereist op basis van leeftijd. Bij een creatinineklaring van 30-60 ml/min wordt een maximum dagdosering van 160 mg en bij 10-30 ml/min een maximum dagdosering van 80 mg geadviseerd.(2)

**Gebruiksgemak:** 1-2x daags. Fijnmalen van de tabletten is toegestaan.

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: 69.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

### **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 18.406 mannen en 14.570 vrouwen.

≥75 jaar: 18.068 mannen en 22.933 vrouwen.

## **Effectiviteit**

In een studie werden 135 patiënten met bradytachycardie syndroom geïncludeerd.(3)

Bij alle patiënten werd een tweekamer pacemaker geïmplantéerd en werd één maand na implantatie gerandomiseerd tussen een behandeling met sotalol (69 patiënten, gemiddelde leeftijd 74±7) of de bètablokkers atenolol of metoprolol (66 patiënten, gemiddelde leeftijd 71±7). De gemiddelde dagdoseringen waren respectievelijk 167 ± 66 mg, 62 ± 26 mg en 104 ± 47 mg. Na 12 maanden was het percentage patiënten vrij van atriale tachyarritmieën in beide groepen 29%. In de 12 maanden na pacemaker implantatie kwamen de uitkomstmaten cardioversie (CV) en cardiovasculaire ziekenhuisopnames (CH) significant minder vaak voor dan in de 12 maanden vóórdat patiënten met sotalol (CV 69,4% vs. 22,2%, CH 91,7% vs. 33,3%), atenolol of metoprolol (CV 58,5% vs. 17,1%, CH 82,9% vs. 26,8%) werden behandeld. De auteurs concludeerden dat geen verschillen werden gevonden tussen sotalol en de bètablokkers atenolol en metoprolol voor de preventie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames of cardioversie.

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet bekend.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Niet bekend.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Intolerantie voor sotalol en ontwikkeling van contra-indicaties waren significant groter in vergelijking met de atenolol en metoprololgroep (11/69 [15.9%] versus 2/66 [3.0%], P = .016).(3)

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn angst, verwardheid, stemmingsveranderingen, hallucinaties, depressie, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, visusstoornissen, gehoorstoornissen, slaapstoornissen, koude ledematen, pijn op de borst, asthenie, hypotensie, verergering van hartfalen, bradycardie, pro-aritmie,

hartkloppingen, ECG afwijkingen, AV-geleidingsstoornissen, (pre)syncope, oedeem, dyspneu, smaakstoornissen, misselijkheid, braken, diarree, indigestie, droge mond, vermoeidheid en trombocytopenie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste.  
(2)

Het number needed to harm is niet bekend.

### **Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee, er zijn geen studies gepland.

### **Anticholinerge effecten**

Sotalol kan vaak (1-10%) verwardheid, hallucinaties, visusstoornissen en een droge mond veroorzaken.

### **Delier**

Sotalol kan vaak (1-10%) verwardheid en hallucinaties veroorzaken.

### **Duizeligheid**

Sotalol kan vaak (1-10%) duizeligheid veroorzaken.

### **Valneiging en/of motorische functie**

Sotalol kan vaak (1-10%) duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, visusstoornissen, hypotensie, asthenie en vermoeidheid veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

### **Sedatieve effecten**

Sotalol kan vaak (1-10%) vermoeidheid veroorzaken.

### **Orthostatische effecten**

Sotalol kan vaak (1-10%) hypotensie en licht gevoel in het hoofd veroorzaken.

### **Invloed op voedselinname**

Sotalol kan vaak (1-10%) smaakstoornissen, misselijkheid, braken, diarree, indigestie en droge mond veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

### **Hemostase**

Sotalol kan vaak (1-10%) trombocytopenie geven.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Sotalol kan vaak (1-10%) hypotensie, verergering van hartfalen, bradycardie, pro-arritmie, hartkloppingen, ECG afwijkingen en AV-geleidingsstoornissen veroorzaken.

### **Cognitie**

Sotalol kan vaak (1-10%) verwarring en hallucinaties veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

## **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Sotalol wordt bij ouderen minder goed verdragen dan atenolol en metoprolol. Sotalol is een niet-selectieve bètablokker. Niet-selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties. Sotalol kan verlenging van het QT-interval en torsade de pointes veroorzaken. Sotalol kan cardiovasculaire bijwerkingen, hallucinaties en verwardheid geven en kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Ja, sotalol heeft belangrijke interacties met:

- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers niet-selectief + insuline
- Bètablokkers niet-selectief + bètamimetica
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucoseverlagers
- QT-verlengers + QT-verlengers
- Alfablokkers niet-selectief + bètablokkers/ calciumantagonisten

Sotalol kan het QTc-interval verlengen. In combinatie met andere QTc-interval verlengers kan dit mogelijk ernstige hartritmestoornissen tot gevolg hebben. Geadviseerd wordt om combinatie van QT-verlengers bij voorkeur te vermijden. Wanneer de combinatie toch wordt toegepast: beoordeel het ECG op QTc-interval verlenging.

Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Ja, met astma/COPD, hartfalen, hyperlipidemie, lang-QT-intervalsyndroom, myasthenie, psoriasis, Raynaud, Sjögren, sportbeoefening en Wolff-Parkinson-White-syndroom.

## **Farmacokinetiek**

Sotalol wordt niet gemetaboliseerd. In totaal wordt 80-90% van de dosis in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. De rest wordt met de feces uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van sotalol varieert van 10 tot 20 uur.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Ja. Een dosis van 160 mg sotalol werd vergeleken bij zeven oudere patiënten met hypertensie en zes gezonde jongeren en 80 mg sotalol bij twee ouderen en zes gezonde jongeren.(4) De gemiddelde leeftijd van de vier oudere mannen en vijf oudere vrouwen bedroeg  $65,7 \pm 2,2$  jaar. De terminale halfwaardetijd was bij ouderen significant groter dan bij de jongeren (gemiddeld  $11,4 \pm 1,6$  vs.  $7,1 \pm 0,9$  uur;  $p < 0,025$ ). De totale plasma klaring was bij ouderen verminderd ( $3,32 \pm 0,23$  vs.  $5,93 \pm 1,0$  ml/min/kg,  $p < 0,05$ ). Als verklaring gaven de auteurs de verminderde nierfunctie bij ouderen. Er waren geen aanwijzingen voor een veranderde absorptie.

**Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

## **Dosis**

Er zijn tabletten van 40, 80 en 160 mg. Er is ook een injectievloeistof 10mg/ml. Oraal: begin dosering 80 mg 1x/dag of verdeeld over 2 giften met een interval van ca. 12 uur, vervolgens met intervallen van 2-3 dagen geleidelijk verhogen om 'steady-state'-spiegels te krijgen en om het QT-interval te controleren tot 160-320 mg per dag verdeeld over 2 giften.

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij een verminderde nierfunctie neemt de renale eliminatie van sotalol af. Hierdoor is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en stijgt de plasmaspiegel. Het risico op bijwerkingen is daardoor verhoogd.

Bij een creatinineklaring van 30-60 ml/min een maximum dagdosering van 160 mg. Bij een creatinineklaring van 10-30 ml/min wordt een maximum dagdosering van 80 mg geadviseerd.(2)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Nee.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie en toediening**

Oraal, tabletten. 1-2 maal daags. Fijnmalen van de tabletten is toegestaan.

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Volwassenen (inclusief ouderen): de aanvangsdosis is 80 mg eenmaal daags of verdeeld in twee doseringen met een tussenpoos van 12 uur. Daarna zal uw arts de dosis geleidelijk verhogen in overeenstemming met wat u nodig heeft. De gebruikelijke dosering van dit middel is 160 tot 320 mg per dag, verdeeld in twee of drie aparte doseringen. Bij bepaalde patiënten met een levensbedreigende hartritmestoornis kan de dosering worden verhoogd tot 480 of 640 mg per dag. Bij patiënten met nierproblemen kan een lagere dosering nodig zijn.(2)

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Sotalol kan het beste uitsluitend in ongeveer 2 weken worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(2,5)

### **Referenties**

1. <http://www.e-phor.nl/media/1068/bètablokkers-geneesmiddelenrapport-2012.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter sotalol: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,22334](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,22334)
3. Capucci A, Botto G, Molon G, et al. The Drug And Pace Health clinical Evaluation (DAPHNE) study: A randomized trial comparing sotalol versus  $\beta$ -blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with antitachycardia pacemaker. *Am Heart J* 2008; 156: 373e1-373e8.
4. Takashi Shizaki, Hiroki Hirayama, Kazuji Tawara, Haruaki Nakaya, Machiko Sato and Koichi Sato. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in young normal and elderly hypertensive subjects: A study using sotalol as a model drug. *Pharmacol Exp Ther* 1980;22: 173-181.
5. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10):1946-52.