

## Indicatie

- Handhaving van het normale sinusritme na conversie van atriumfibrilleren of atriumflutter.(1,2)

Sotalol is ook geregistreerd voor:

- Behandeling van levensbedreigende of symptomatische ventriculaire tachyaritmieën.
- Profylaxe van paroxismale atriumtachycardie en paroxismaal atriumfibrilleren, paroxismale AV-knoop re-entry tachycardie via accessoire banen en paroxismale supraventriculaire tachycardie na hartchirurgie.
- Intraveneus: tijdelijke substitutie als orale inname niet mogelijk is.

Deze indicaties worden hier niet besproken.

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Sotalol** wordt door Ephor niet als bètablokker van voorkeur geadviseerd voor de handhaving van het normale sinusritme na conversie van atriumfibrilleren of atriumflutter wegens een ongunstig bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties. Indien bij de handhaving van het normale sinusritme na conversie van atriumfibrilleren of atriumflutter bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker, zoals **atenolol** of **metoprolol**.(3)

**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.(1)

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

**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. Na 12 maanden was het percentage patiënten vrij van atriale tachyartimieën 29% zowel met sotalol als metoprolol of atenolol.(5)

Indien bij de behandeling 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  $11,4 \pm 1,6$  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.(6)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

Er zijn tabletten van 40, 80 en 160 mg. Er is ook een injectievloeistof 10mg/ml. Oraal: begintdoserings 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.(1)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Nee.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

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

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

Nee.

## **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.(1,4)

## **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 2017)**

65-74 jaar: 18.642 mannen en 14.829 vrouwen.

≥75 jaar: 18.151 mannen en 22.305 vrouwen.

Sotalol is sinds 1974 internationaal in de handel.

### **Effectiviteit**

In een studie werden 135 patiënten met bradytachycardie syndroom geïncludeerd. 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 jaar, 58% vrouw) of de bètablokkers atenolol of metoprolol (66 patiënten, gemiddelde leeftijd 71±7 jaar, 42% vrouw). 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 tachyartimieën 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.(5)

**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).(5)

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 oude patiënt het belangrijkste. (1)  
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:** vaak (1-10%) verwardheid, hallucinaties, visusstoornissen en een droge mond.

**Delier:** vaak (1-10%) verwardheid en hallucinaties.

**Duizeligheid:** vaak (1-10%) duizeligheid.

**Valneiging en/of motorische functie:** vaak (1-10%) duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, visusstoornissen, hypotensie, asthenie en vermoeidheid. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

**Sedatieve effecten:** vaak (1-10%) vermoeidheid.

**Orthostatische effecten:** vaak (1-10%) hypotensie en licht gevoel in het hoofd.

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

**Hemostase:** vaak (1-10%) trombocytopenie.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** vaak (1-10%) hypotensie, verergering van hartfalen, bradycardie, pro-aritmie, hartkloppingen, ECG afwijkingen en AV-geleidingsstoornissen.

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

## **Interactiepotentieel**

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

Sotalol heeft belangrijke interacties met:

- NSAID's
- verapamil/diltiazem
- insuline
- bètamimetica
- epinefrine
- orale bloedglucoseverlagers
- QT-verlengers

- alfablokkers

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 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.

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?**

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. De gemiddelde leeftijd van de vier oudere mannen en vijf oudere vrouwen bedroeg 65,7±2,2 jaar. De terminale halfwaardetijd was bij ouderen significant groter dan bij de jongeren (gemiddeld 11,4±16 vs. 7,1 ±0,9 uur; p<0.025). De totale plasma klaring was bij ouderen verminderd (3.32±0.23 vs. 5.93±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.(6)

### **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.

### **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.(1)

## Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [sotalol](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [sotalol](#).
3. Ephorrapport [bètablokkers](#).
4. 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.
5. 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.
6. 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: 1 73-181.