

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Darob 80 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 80 mg clorhidrat de sotalol.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 26,75 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, convexe doar pe una din fețe, de culoare albă până la aproape albă, având marcate pe fața convexă "80" și pe cealaltă față o creștătură largă.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tahiaritmie ventriculară simptomatică severă.

Tahiaritmie supraventriculară simptomatică ce necesită tratament, de exemplu:

- Prevenirea fibrilației atriale cronice după cardioversie;
- Prevenirea fibrilației atriale paroxistice.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului cu Darob în cazul aritmiilor ventriculare necesită o monitorizare cardiacă atentă și se poate efectua numai dacă este disponibil echipamentul de resuscitare de urgență și dacă este asigurată posibilitatea monitorizării.

În timpul tratamentului, trebuie efectuate controale periodice (de exemplu: ECG standard o dată pe lună, ECG Holter - la fiecare 3 luni sau la nevoie ECG de efort). În cazul influențării parametrilor individuali, cum este prelungirea intervalului de timp QRS, respectiv QT cu mai mult de 25% sau intervalului PR cu mai mult de 50%, sau prelungirea intervalului QT la mai mult de 500 ms sau o creștere a numărului sau a severității aritmiilor cardiace, se impune reevaluarea tratamentului.

Doze

Tahiaritmii ventriculare simptomatice severe

Doza inițială este de 80 mg clorhidrat de sotalol de două ori pe zi. Dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută la 80 mg clorhidrat de sotalol de trei ori pe zi sau la 160 mg clorhidrat de sotalol de două ori pe zi.

În cazul unor aritmii ce pun în pericol viața pacientului și la care se constată ineficiența dozei, aceasta poate fi crescută la 480 mg clorhidrat de sotalol pe zi în două sau trei doze. În aceste cazuri, dozele trebuie crescute numai dacă potențialele beneficii sunt mai mari decât riscul apariției unor reacții adverse grave (cum este, în special, efectul proaritmie).

Creșterea dozei se poate face abia după un interval de cel puțin 2-3 zile.

Fibrilație atrială

Doza inițială este de 80 mg clorhidrat de sotalol de două ori pe zi. Dacă doza este bine tolerată, dar nu a fost eficace, poate fi crescută la 80 mg clorhidrat de sotalol de trei ori pe zi. Această doză nu trebuie depășită la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică.

La pacienții cu fibrilație atrială cronică, dacă doza inițială a fost bine tolerată, dar nu a fost eficace, aceasta poate fi crescută dar nu trebuie să depășească 160 mg clorhidrat de sotalol.

Creșterea dozei se poate face abia după un interval de cel puțin 2-3 zile.

Doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală

Deoarece la pacienții cu afectarea funcției renale, clorhidratul de sotalol se poate acumula în timpul administrării repetate, doza trebuie ajustată conform clearance-ului renal, monitorizându-se frecvența cardiacă (nu trebuie să fie <50 bătăi pe minut) și răspunsul clinic. Clorhidratul de sotalol trebuie administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai sub monitorizarea ECG frecventă și verificarea concentrației plasmatică a medicamentului.

La pacienții cu clearance-ul creatininei > 60 ml/min, Darob trebuie administrat la fiecare 12 ore. La pacienții cu un clearance-ul creatininei între 30 și 59 ml/min, Darob trebuie administrat la fiecare 24 ore. La pacienții cu clearance-ul creatininei între 10 și 29 ml/min, Darob trebuie administrat la fiecare 36 până la 48 ore. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 10 ml/min, doza trebuie individualizată (se administrează un sfert din doza recomandată).

Pacienții cu antecedente de infarct miocardic sau insuficiență cardiacă severă, trebuie urmăriți atent în perioada de creștere a dozei medicamentului antiaritmie (pe monitor). În timpul tratamentului trebuie efectuate controale periodice.

La pacienții cu infarct miocardic și/sau aritmii cardiace sau care au utilizat tratament de lungă durată, doza trebuie scăzută treptat, pe o perioadă lungă de timp, deoarece întreruperea bruscă a tratamentului poate deteriora starea clinică.

Durata tratamentului va fi stabilită de medicul curant.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Darob nu au fost încă stabilite la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

În lipsa unor experiențe terapeutice adecvate, clorhidratul de sotalol nu poate fi utilizat la aceste grupe de vârstă.

Pacienți vârstnici

În cazul tratamentului administrat pacienților vârstnici, este posibilă o afectare a funcției renale.

Mod de administrare

Comprimetele trebuie înghițite înainte de mese, întregi și cu o cantitate suficientă de lichide (un pahar cu apă).

Darob nu trebuie administrat în timpul meselor, deoarece absorbția substanței active (clorhidratul de sotalol) din tractul gastrointestinal poate fi diminuată de administrarea concomitentă a alimentelor (în special, lapte și produse lactate). Creșterea dozei trebuie luată în considerare doar dacă pacientul a primit tratamentul pentru cel puțin 2-3 zile.

4.3 Contraindicații

Darob comprimate nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- Hipersensibilitate cunoscută la clorhidratul de sotalol, sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

- Insuficiență cardiacă clasa IV NYHA; insuficiență cardiacă congestivă;
- Infarct miocardic acut;
- Șoc;
- Anestezie care duce la scăderea debitului cardiac;
- Bloc atrioventricular (AV) de grad II sau III; în condițiile inexistenței unui pacemaker funcțional;
- Bloc sinoatrial;
- Boala nodului sinusal;
- Bradicardie (<50 bătăi/min);
- Factori de risc pentru torsada vârfurilor (de exemplu prezența intervalului QT prelungit);
- Hipopotasemie;
- Hipomagnezemie;
- Hipotensiune arterială;
- Boală arterială periferică obstructivă, stadiu avansat;
- Boală pulmonară obstructivă cronică;
- Acidoză metabolică;
- Feocromocitom netratat (vezi pct. 4.4)
-

Este contraindicată administrarea intravenoasă a antagoniștilor de calciu de tip verapamil sau diltiazem sau a altor medicamente antiaritmice (cum este disopiramida) la pacienții tratați cu clorhidrat de sotalol (cu excepția terapiei intensive).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anestezie

Similar administrării altor medicamente beta-blocante, sotalolul trebuie utilizat cu atenție la pacienții care urmează să efectueze o intervenție chirurgicală și cărora li se administrează anestezice.

Anafilaxie

Clorhidratul de sotalol poate crește sensibilitatea la alergeni și severitatea reacțiilor anafilactice din cauza proprietăților de blocare a receptorilor beta. Prin urmare, pot surveni reacții anafilactice exacerbate la pacienții cu antecedente de reacții severe de hipersensibilitate și la cei care primesc terapie desensibilizantă. Pacienții, care au avut un atac de cord sau au un debit cardiac scăzut, sunt foarte predispuși la intensificarea aritmiilor cardiace (proaritmii).

Darob trebuie administrat la aceasta categorie de pacienți doar dacă este absolut indicat.

Este posibil ca aceștia să nu prezinte răspuns la doza standard de epinefrină utilizată pentru tratamentul reacțiilor alergice.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală trebuie administrate doze reduse și trebuie monitorizați cu privire la valorile creatininei.

Trebuie să se aibă în vedere faptul că funcția renală poate fi afectată la pacienții vârstnici.

Feocromocitom

La pacienții cu feocromocitom (vezi pct. 4.3), clorhidratul de sotalol trebuie administrat numai după blocarea receptorilor α

Diabet zaharat

Este recomandată monitorizarea medicală a pacienților cu diete stricte și a celor cu diabet zaharat la care valorile glicemiei prezintă fluctuații majore (mascând stări de hipoglicemie).

Inițierea tratamentului cu Darob în cazul aritmiilor ventriculare necesită o monitorizare cardiacă atentă în faza de ajustare a terapiei antiaritmice și se poate efectua numai dacă este disponibil echipamentul de resuscitare de urgență și dacă este asigurată posibilitatea monitorizării. În timpul tratamentului sunt necesare verificări regulate.

Hipertiroidism

Simptomele adrenergice pot fi mascate. La pacienții la care se suspectează prezența tireotxicozei tratamentul trebuie efectuat cu precauție în vederea evitării simptomatologiei de oprire bruscă a beta-blocanților. Aceasta ar putea duce la potențarea simptomelor de hipertiroidism, inclusiv criză tireotoxică.

Boli vasculare periferice, cum este sindromul Raynaud și claudicația intermitentă: durerile pot fi mai accentuate, în special la inițierea tratamentului.

Proaritmie

Principala reacție adversă a medicației antiaritmice la pacienții cu antecedente de infarct miocardic sau insuficiență ventriculară este agravarea aritmiilor preexistente sau declanșarea unor aritmii noi.

Substanțele care prelungesc intervalul QT pot de asemenea să declanșeze torsada vârfurilor, o manifestare cu forme multiple a tahicardiei ventriculare, asociată cu prelungirea intervalului QT.

Experiența acumulată până în prezent evidențiază o corelație între riscul de apariție a torsadei vârfurilor și prelungirea intervalului QT, scăderea frecvenței cardiace, scăderea potasemiei și magnezemiei (posibil drept consecință a utilizării diureticelor) și nivelurile plasmatice înalte de clorhidrat de sotalol (posibil cauzate de supradozaj sau de insuficiența renală) și utilizarea concomitentă a acestuia cu alte medicamente cum sunt antidepresive sau medicamente antiaritmice din clasa I corelați cu torsada vârfurilor.

Se pare că femeile au un risc mai mare de a dezvolta torsada vârfurilor.

Incidența apariției torsadei vârfurilor este dependentă de doză. Torsada vârfurilor apare la scurt timp după inițierea tratamentului sau creșterea dozei și se termină brusc la majoritatea pacienților.

Deși majoritatea cazurilor de torsadă a vârfurilor sunt tranzitorii sau asociate simptomatologiei (de exemplu, sincopă), această tulburare poate degenera la fibrilație ventriculară.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu TV/FV incidența proaritmii severe a fost < 2% la doze de până la 320 mg. Incidența s-a dublat la doze mai mari.

Alți factori de risc pentru torsada vârfurilor includ prelungirea marcată a intervalului QTc și antecedentele de cardiomegalie și insuficiență cardiacă decompensată. Pacienții cu tahicardie ventriculară persistentă și antecedente de insuficiență cardiacă decompensată au cel mai mare risc de a dezvolta proaritmii severe (7%).

Apariția proaritmii este de așteptat nu numai după inițierea tratamentului, dar și la fiecare creștere a dozei. Această reacție adversă debutează de obicei în interval de 7 zile după inițierea tratamentului sau după creșterea dozei. Utilizarea unei doze zilnice de inițiere de 80 mg și creșterea progresivă a dozei reduc riscul de apariție a proaritmii (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare). Darob trebuie utilizat cu precauție atunci când durata intervalului QTc depășește 500 ms; trebuie să se aibă în vedere scăderea dozei sau întreruperea terapiei în cazul în care intervalul QT crește peste 550 ms. Având în vedere numeroasele riscuri asociate cu torsada vârfurilor, tratamentul trebuie administrat cu precauție, indiferent de durata intervalului QTc.

Psoriazis

Beta-blocanții pot provoca, în cazuri individuale, apariția psoriazisului. Poate apărea exacerbarea simptomelor bolii sau exantem psoriaziform.

Întrerupere bruscă

Pacienții care întrerup terapia cu beta-blocanți trebuie monitorizați pentru depistarea hipersensibilității la catecolamine. Cazuri de agravare a anginei pectorale, aritmie și, în unele cazuri, de infarct miocardic au fost raportate ocazional după oprirea bruscă a terapiei cu beta-blocanți. De aceea se recomandă monitorizarea atentă a pacienților care întrerup terapia cronică cu Darob, mai ales a celor cu cardiopatie ischemică. Dacă este posibil, doza trebuie redusă progresiv pe durata a 1-2 săptămâni. Deoarece boala coronariană este frecventă și poate rămâne nedepistată la pacienții tratați cu Darob, insuficiența coronariană ocultă poate fi depistată la pacienții cu aritmie după oprirea bruscă a terapiei.

Insuficiență cardiacă

Beta-blocanții pot duce la o scădere suplimentară a forței contractile a miocardului și la insuficiență cardiacă severă. Se recomandă precauție în cazul inițierii tratamentului la pacienții cu disfuncție ventriculară

stângă (de exemplu, cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice și digitalice etc.). Se recomandă utilizarea unei doze de inițiere mici și creșterea cu precauție a dozelor.

Infarct miocardic recent

La pacienții post-infarct miocardic cu insuficiență ventriculară stângă trebuie evaluat raportul dintre risc și beneficiu al administrării Darob.

Monitorizarea atentă și ajustarea dozei sunt critice în timpul inițierii și urmării tratamentului.

Rezultatele negative ale studiilor clinice cu medicamente antiaritmice (de exemplu, creșterea aparentă a mortalității) indică faptul că Darob trebuie evitat la pacienții cu fracție de ejeție a ventriculului stâng < 40% fără aritmii ventriculare grave.

Modificări ale echilibrului electrolitic

Darob nu trebuie utilizat la pacienții cu hipopotasemie sau hipomagneziemie înainte de refacerea echilibrului, deoarece acestea pot prelungi intervalului QT și crește riscul de apariție a torsadei vârfurilor. În caz de diaree severă sau persistentă sau de administrare concomitentă de medicamente care provoacă o pierdere de magneziu și/sau de potasiu, se va monitoriza îndeaproape echilibrul electrolitic și cel acido-bazic. Prezența în urină a clorhidratului de sotalol poate duce la determinarea fotometrică a metanefrinelor la valori false crescute.

Modificări ale electrocardiografei

O prelungire marcată a intervalului QT > 550 ms poate fi sugestivă pentru toxicitate și trebuie evitată. Bradicardia sinusală (frecvență cardiacă < 50 bătăi/minut) a fost observată la 13% din numărul total de pacienți înrolați în studiile clinice și tratați cu Darob. Bradicardia *per se* crește riscul de apariție a torsadei vârfurilor. Pauza sinusală, blocul sinoatrial și disfuncția de nod sinusal au survenit la mai puțin de 1% din numărul total de pacienți. Incidența blocului AV de grad II sau III este de aproximativ 1%.

În cazul unui tratament asociat cu antiaritmice din clasa I, vor fi evitate acele substanțe care pot prelungi complexul QRS (parametru în ECG) (în special substanțe similare chinidinei), deoarece se poate ajunge la o prelungire excesivă a intervalului QT cu riscul declanșării unei aritmii ventriculare. De asemenea, din cauza posibilității prelungirii excesive a intervalului QT, se va evita administrarea concomitentă cu alte antiaritmice din clasa III.

În caz de diaree severă sau persistentă sau de administrare concomitentă de medicamente care provoacă o pierdere de magneziu și/sau de potasiu, se va monitoriza îndeaproape echilibrul electrolitic și cel acido-bazic.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Darob nu au fost încă stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Blocante ale canalelor de calciu

Utilizarea concomitentă de medicamente beta-blocane cu antagoniști de calciu, poate determina o scădere drastică a tensiunii arteriale, bradicardie, disfuncții ale conducerii atrioventriculare și insuficiență cardiacă. Trebuie evitată administrarea concomitentă de beta-blocante cu antagoniști de calciu, cum sunt verapamil sau diltiazem datorită efectelor aditive asupra conducerii atrioventriculare și a funcției ventriculare.

În cazul pacienților care urmează un tratament cu clorhidrat de sotalol, este contraindicată administrarea intravenoasă a antagoniștilor de calciu de tip verapamil și diltiazem sau a altor antiaritmice (ca disopiramida), cu excepția celor aflați în terapie intensivă.

Antiaritmice

Terapia asociată cu medicamentele antiaritmice din clasa I (în special, substanțe de tipul chinidinei) și alte medicamente antiaritmice din clasa III poate duce la prelungirea excesivă a intervalului QT, prelungire asociată cu un risc crescut de apariție a aritmiilor ventriculare. Utilizarea concomitentă a clorhidratului de

sotalol cu alte medicamente cu proprietăți de blocare a receptorilor beta-adrenergici, poate avea efecte secundare de clasă II (scăderea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace).

Noradrenalina, clonidia și inhibitori MAO

Administrarea concomitentă a clorhidratului de sotalol cu noradrenalina sau cu inhibitori MAO sau întreruperea bruscă a tratamentului concomitent cu clonidină, poate duce la o creștere importantă a tensiunii arteriale.

Blocante neuromusculare precum tubocurarină

Blocajul neuromuscular indus de tubocurarină, poate fi potențat de efectul blocant beta-adrenergic al clorhidratului de sotalol.

Insulina și antidiabeticele orale

Folosirea concomitentă a clorhidratului de sotalol și a insulinei sau a antidiabeticelor orale poate să inducă apariția hipoglicemiei, mai ales în cazul asocierii cu efort fizic. Simptomele acestei stări pot fi mascate.

Diuretice cu depleție potasică

Când este necesară administrarea concomitentă a unui medicament diuretic cu depleție potasică (de exemplu, furosemid, hidroclorotiazidă), sau alte medicamente care cauzează o pierdere de potasiu și magneziu, există riscul apariției aritmiilor cauzate de nivelul scăzut de potasiu din sânge.

Hipopotasemia și hipomagneziemia pot apărea, crescând riscul declanșării tosalei vârfurilor.

Alte medicamente cu depleție potasică

Amfotericina B (administrată i.v.), corticosteroizi (administrați sistemic) și unele laxative pot fi asociate cu apariția hipopotasemiei. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și corectarea hipopotasemiei dacă aceasta apare în timpul administrării concomitente cu sotalol.

Alte medicamente care prelungesc intervalul QT

Administrarea concomitentă a clorhidratului de sotalol cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cum sunt: antidepresivele triciclice și tetraciclice (imipramină, maprotilină), antihistaminice (astemizol, terfenadină), antibiotice chinolone (de exemplu, sparfloxacină), antibiotice macrolide (eritromicină), probucol, haloperidol, halofantrină sau terodilină, crește riscul de apariție a unui efect proaritmie (Torsada vârfurilor).

Pacienții care utilizează concomitent clorhidrat de sotalol și antidepresive triciclice, barbiturice, fenotiazine, narcotice, opioide, antihipertensive, diuretice sau vasodilatatoare, pot manifesta scăderi accentuate ale tensiunii arteriale.

Glicozide digitalice

Dozele unice și multiple de sotalol nu afectează în mod semnificativ nivelul seric de digoxină. Efectele proaritmice au fost mai frecvente la pacienții tratați concomitent cu sotalol și glicozide digitalice. Acestea pot fi corelate cu prezența insuficienței cardiace congestive, un factor de risc cunoscut pentru efectul proaritmogen, la pacienții tratați cu glicozide digitalice.

Efectele dromotrop și cronotrop negative ale clorhidratului de sotalol pot fi crescute în cazul în care se folosesc concomitent rezerpina, clonidina, alfa-metildopa, guanfacina sau glicozidele cardiace.

Agoniști ai receptorilor beta-2

În cazul utilizării concomitente a clorhidratului de sotalol cu agoniști ai receptorilor beta-2, cum sunt salbutamol, terbutalină și izoprenalină, e posibil să se impună creșterea dozei acestor medicamente.

Interferență cu teste serologice

Prezența sotalolului în urină poate determina valori fals crescute ale metanefrinei obținute în urma analizelor fotometrice.

La pacienții tratați cu clorhidrat de sotalol și în cazul în care se suspectează un feocromocitom, urina ar trebui să fie examinată prin metoda HPLC cu extracție în fază solidă.

Utilizarea sotalol poate duce la rezultate pozitive în cazul controalelor antidoping.

Folosirea sotalol ca și agent de dopaj poate deteriora starea de sănătate.

Utilizarea concomitentă a clorhidratului de sotalol cu antagoniști de calciu de tipul nifedipinei, poate potența efectul acestuia de scădere a tensiunii arteriale; este posibilă suprimarea activității nodului sinusal. Efectele inotrop negative ale clorhidratului de sotalol se pot adăuga la cele ale anestezicelor, narcoticelor, respectiv antiaritmicele.

Utilizarea concomitentă a clorhidratului de sotalol cu antidepresive triciclice sau alcool, ar trebui evitată, deoarece este posibilă apariția unor tulburări de ritm ventricular (s-au raportat cazuri individuale).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există studii clinice cu privire la efectele acestui medicament asupra fertilității. Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la animale.

Sarcina

Utilizarea clorhidratului de sotalol în timpul sarcinii se recomandă doar după evaluarea exactă a riscurilor și beneficiilor, deoarece, până în prezent nu există date suficiente cu privire la efectele asupra femeilor gravide. Studiile la animale au demonstrat că acesta are un potențial toxic pentru reproducere (vezi pct 5.4). Medicamentul trece prin placentă și atinge concentrații active în sângele fătului și îi poate provoca acestuia bradicardie, hipotensiune și hipoglicemie. Astfel, terapia trebuie întreruptă cu 48 - 72 h înainte de naștere. După naștere nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se exclude riscul blocării receptorilor beta-adrenergici.

Alăptarea

O cantitate semnificativă de clorhidrat de sotalol este eliminat prin laptele matern (20% - 23% din doza maternă). Nu se recomandă folosirea clorhidratului de sotalol în timpul alăptării. Dacă acest medicament se administrează în timpul alăptării, sugarii trebuie supravegheați pentru a se exclude riscul blocării receptorilor beta-adrenergici.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Chiar și atunci când este utilizat conform instrucțiunilor medicului, acest medicament poate încetini viteza de reacție a pacientului, având astfel o influență negativă asupra capacității de conducere a autovehiculelor sau de folosire a utilajelor. Aceste efecte se produc în principal la începutul tratamentului, la creșterea dozei, la schimbarea tratamentului sau în combinație cu alcoolul.

4.8 Reacții adverse

Darob este bine tolerat de majoritatea pacienților. Cele mai frecvente reacții adverse se datorează proprietăților beta-blocante.

Reacțiile adverse sunt în general tranzitorii și întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului este necesară în cazuri rare. Acestea sunt dispnee, fatigabilitate, amețeli, cefalee, febră, bradicardie marcată și/sau hipotensiune arterială. De obicei, aceste reacții adverse dispar după reducerea dozei. Principalele reacții adverse sunt consecințe ale proaritmiei, inclusiv torsada vârfulor.

Evaluarea efectelor adverse în funcție de frecvența apariției lor:

Foarte frecvente:	($\geq 1/10$)
Frecvente:	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Mai puțin frecvente:	($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Rare:	($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Foarte rare:	($< 1/10000$)
Cu frecvență necunoscută:	(care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: Creșterea nivelului total de colesterol și a trigliceridelor, scăderea colesterolului HDL, hipoglicemie.

Tulburări psihice

Frecvente: Anxietate, confuzie, tulburări de somn, modificări ale dispoziției, depresie.
Cu frecvență necunoscută: Halucinații, vise neobișnuite.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Sincope, stări presincopeale, amețeli, cefalee, paretezii.

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: Tulburări de vedere, conjunctivită, keratoconjunctivită, reducerea fluxului lacrimal (în special pentru purtătorii de lentile de contact).

Tulburări cardiace

Frecvente: Torsada vârfurilor, aritmie, dureri în piept, accentuarea insuficienței cardiace, bradicardie, palpitații, prelungirea intervalului QT, tulburări de conducere AV, tahicardie ventriculară, exacerbarea anginei pectorale.

Cu frecvență necunoscută: Stop cardiac.

Tulburări vasculare

Frecvente: Accentuarea afecțiunilor obstructive periferice, membre reci.

Tulburări respiratorii, toracice mediastinale

Frecvente: Dispnee

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: Dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, dispepsie, flatulență.

Cu frecvență necunoscută: Xerostomie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupții cutanate

Cu frecvență necunoscută: Medicamentele cu proprietăți de blocare a beta-receptorilor pot provoca foarte rar psoriazis și pot agrava simptomele acestei boli sau pot provoca erupții cutanate similare psoriazisului.

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Spasme musculare.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Disfuncție erectilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Accentuarea stării de slăbiciune, pirexie, fatigabilitate, edem.

Investigații diagnostice

Frecvente: Hipotensiune.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

După supradozajul intenționat sau accidental cu clorhidrat de sotalol s-au înregistrat foarte rar cazuri de deces. Hemodializa reduce semnificativ concentrațiile plasmatice de clorhidrat de sotalol.

Simptomele și tratamentul supradozajului: Semnele cele mai frecvente care pot apărea după supradozaj sunt bradicardia, insuficiența cardiacă congestivă, hipotensiunea arterială, bronhospasmul și hipoglicemia. Datele clinice sugerează că în cazul supradozajului masiv intenționat cu clorhidrat de sotalol (2-16 g) pot să apară: hipotensiunea arterială, prelungirea intervalului QT, complexe ventriculare premature, tahicardia ventriculară, torsada vârfurilor.

În caz de supradozaj, tratamentul cu clorhidrat de sotalol trebuie întrerupt, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție.

În plus, dacă este necesar, trebuie luate următoarele măsuri terapeutice:

- Bradicardie: Atropina (0,5 până la 2 mg i.v.), altă substanță activă cu proprietăți anticolinergice, un agonist beta-adrenergic (izoprenalina, 5 micrograme per minut, până la 25 micrograme, i.v. lent) sau instalarea de pacemaker transvenos.
- Bloc cardiac (de grad II sau III): instalarea de pacemaker transvenos.
- Hipotensiune arterială: Adrenalina (epinefrină) ar putea fi mai benefică decât izoprenalina sau norepinefrină, în funcție de contextul predominant.
- Bronhospasm: Aminofilină sau aerosol cu agoniști ai receptorilor beta-2.
- Torsada vârfurilor: cardioconversie electrică, instalarea de pacemaker transvenos, epinefrină și/sau sulfat de magneziu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiaritmice din clasa III cu proprietăți de blocare a receptorilor beta-adrenergici, codul ATC: C07AA07.

Clorhidratul de sotalol este un blocant neselectiv beta-adrenergic fără activitate simpatomimetică intrinsecă sau stabilizator de membrană și are solubilitate lipidică redusă. În cadrul clasei blocaților beta-adrenergici, are caracteristici ale ambelor clase antiaritmice II și III.

Clorhidratul de sotalol D, L este un antiaritmie hidrofili din clasa III cu proprietăți marcante de blocare a receptorilor beta-adrenergici. Efectul antiaritmie din clasa III are la bază prelungirea acută a fazei terminale a potențialului de acțiune monofazic fără influențarea timpului de conducere. Perioada refractară absolută se prelungește. Acest mecanism de acțiune electrofiziologic este asociat atât cu izomerul cu rotire spre dreapta cât și cu cel cu rotire spre stânga și a fost detectat în atri, nodul AV, căile accesorii și în ventriculi.

Blocajul beta-adrenergic, fără acțiune intrinsecă simpatomimetică, asociat cu izomerul levo-, blochează aproximativ egal receptorii beta-1 și beta-2. În funcție de tonusul simpatic, substanța reduce frecvența cardiacă, contractilitatea miocardului, activitatea reninei plasmatică, și crește timpul de conducere AV. Aceasta poate determina creșterea tonusului musculaturii netede prin inhibarea receptorilor beta-2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și Distribuție

Clorhidratul de sotalol este absorbit în proporție de 75-90% din tractul gastro-intestinal. Datorită absenței efectului de prim pasaj hepatic, biodisponibilitatea absolută este de 75-90%. Concentrațiile plasmatică maxime sunt atinse după 2-3 ore de la administrarea orală.

Volumul de distribuție este de 1,6 – 2,4 L/kg și nu se leagă de proteinele plasmatică.

Metabolizare

În plasmă nu au fost detectați metaboliți farmacologic activi.

Eliminare

Clorhidratul de sotalol se elimină exclusiv prin rinichi. Clearance-ul renal este de 120 ml/min și corespunde clearance-ului corporal total.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 15 ore. În cazul insuficienței renale terminale, acesta poate crește la 42 de ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea cronică, genotoxicitatea și carcinogenicitatea. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri, nu au evidențiat efecte teratogene în urma administrării clorhidratului de sotalol. Administrat într-o cantitate mai mare decât doza terapeutică umană, medicamentul a produs efecte embrionale la șobolani și iepuri, precum și scăderea greutateii la naștere, scăderea densității receptorilor în creier și modificări de comportament la șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidonglicolat de sodiu (Ph. Eur.)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Hidroxiopropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu (Ph. Eur.)
Amidon de porumb.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6672/2014/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2022