

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BIOSOTAL 40, 40 mg, tabletki

BIOSOTAL 80, 80 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką produktu leczniczego Biosotal 40 zawiera 40 mg sotalolu chlorowodorku (*Sotaloli hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza: laktoza 15 mg.

1 tabletką produktu leczniczego Biosotal 80 zawiera 80 mg sotalolu chlorowodorku (*Sotaloli hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza: laktoza 30 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biosotal 40: tabletką, okrągła o średnicy 6 mm, obustronnie płaska, barwa biała lub prawie biała

Biosotal 80: tabletką, okrągła o średnicy 8 mm, obustronnie płaska, barwa biała lub prawie biała

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- zagrażające życiu komorowe zaburzenia rytmu serca;
- nadkomorowe zaburzenia rytmu: migotanie i trzepotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz śródwęzłowy i okołowęzłowy;
- zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie rozpoczyna się od 80 mg na dobę, zwiększając dawkę dobową co 2-3 dni o 40 mg (stężenie produktu leczniczego w surowicy osiąga stan stacjonarny po 5-6 dawkach).

Dawka dobową sotalolu w zaburzeniach rytmu wynosi od 120 mg do 480 mg.

Dawkę dobową dzieli się zwykle na połowy: rano i wieczorem 1 godzinę przed posiłkiem.

Dawkowanie w niewydolności nerek:

Zaleca się zmniejszenie dawkowania przez wydłużenie odstępów między dawkami. Przy klirensie kreatyniny 30-60 ml/min należy zrezygnować z jednej dawki dziennie. Przy klirensie 10-30 ml/min dawki podaje się co 36-48 godzin.

Przy klirensie poniżej 10 ml/min nie należy stosować produktu.

Uwagi:

Przy podawaniu długotrwałym co 1-2 miesiące należy kontrolować długość odstępu QT i stężenie elektrolitów w osoczu.

Choroby wątroby nie wymagają zmian dawkowania.

U osób w podeszłym wieku okres półtrwania produktu może się wydłużać, co zwiększa stężenie leku w osoczu.

Produkt należy odstawiać powoli, stopniowo zmniejszając dawkę (nagłe przerwanie podawania może być niebezpieczne).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- nieleczony guz chromochłonny nadnerczy;
- zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes*;
- niedociśnienie niespowodowane przez arytmie;
- astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-przedsionkowy), u pacjentów bez rozrusznika;
- bradykardia (<45-50 uderzeń/min);
- blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia (u pacjentów bez rozrusznika);
- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT;
- wstrząs kardiogeny;
- zespół Raynauda i ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego;
- kwasica metaboliczna;
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min);
- niewyrównana niewydolność serca;
- angina Prinzmetala;
- znieczulenie powodujące zahamowanie czynności mięśnia sercowego;
- Jednoczesne stosowanie następujących leków, które mogą powodować *torsades de pointes*:
 - leki przeciwarytmiczne klasy Ia (hydrochinidyna, chinidyna, dyzopiramid),
 - leki przeciwarytmiczne klasy III (amiodaron, dronedaron),
 - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: citalopram, escitalopram,
 - inne leki, takie jak: difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, mizolastyna, spiramycyna podawana dożylnie, winkamina podawana dożylnie, dolasetron podawany dożylnie, domperidon, hydroksyzyna, mekitazyna, arsenik, moksyflokscyna, piperachina, prukalopryd, toremifen, wandetanib (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Produkt leczniczy Biosotal zazwyczaj nie jest zalecany w następujących sytuacjach:

- w skojarzeniu z:
 - niektórymi neuroleptykami mogącymi powodować *torsades de pointes*: pochodne fenotiazyny (chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, pipotiazyna), benzamidy (amisulpiryd, sulpiryd, tiapryd, sultopryd), pochodne butyrofenonu (droperydol, haloperydol, pipamperon), inne neuroleptyki (pimozyd, flupentyksol, flufenazyna, zuklopentyksol);

- lekami przeciwpasożytniczymi, które mogą powodować *torsades de pointes*: halofantryna, pentamidyna, chlorochina, lumefantryna;
 - niektórymi antagonistami kanału wapniowego: diltiazem, werapamil;
 - fingolimodem;
 - hydroksychlorochiną;
 - metadonem;
- (patrz punkt 4.5).
- podczas karmienia piersią.

Produkt leczniczy zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

U pacjentów z dusznicą nigdy nie należy kończyć leczenia gwałtownie: może to powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia sercowego i nagły zgon.

Najbardziej niebezpiecznym działaniem niepożądanym leków przeciwarrytmicznych jest nasilenie wcześniej istniejących zaburzeń rytmu serca lub wywołanie nowych zaburzeń rytmu serca. Substancje czynne wydłużające odstępek QT, w tym sotalol, mogą powodować *torsades de pointes*.

Czynniki ryzyka wystąpienia *torsades de pointes* to:

- samoistne wydłużenie odstępu QT (> 450 ms) przed leczeniem;
- bradykardia (<60 skurczów na minutę);
- hipokaliemia lub hipomagnezemia (szczególnie podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych działających w kanalikach proksymalnych);
- duże stężenie sotalolu w surowicy z powodu przedawkowania albo kumulacji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek;
- leczenie skojarzone z innymi produktami sprzyjającymi wystąpieniu *torsades de pointes* (patrz punkty 4.3 i 4.5);
- ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca;
- u kobiet może wystąpić zwiększone ryzyko *torsades de pointes*.

Częstość występowania *torsades de pointes* zależy od dawki. Zdarzenia proarytmiczne występują częściej w ciągu pierwszego tygodnia leczenia lub podczas zwiększania dawki. Mogą być objawowe (omdlenia), a także mogą ustąpić spontanicznie lub, rzadziej, rozwinąć się w migotanie komór.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca, stanowiącymi zagrożenie dla życia (długotrwała tachykardia komorowa lub migotanie komór), częstość występowania ciężkich proarytmii (*torsades de pointes*, nowe tachykardie komorowe lub migotanie komór) była mniejsza niż 2% podczas stosowania dawek do 320 mg. Podczas stosowania większych dawek, częstość występowania zwiększa się ponad dwukrotnie.

Największe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń proarytmicznych podczas stosowania sotalolu (7%) występuje u pacjentów z utrzymującą się tachykardią komorową i niewydolnością serca. Ryzyko wystąpienia zdarzeń proarytmicznych może być zmniejszone poprzez rozpoczęcie leczenia od dawki 80 mg, którą należy następnie stopniowo zwiększać.

Wydłużenie odstępu QTc większe niż 450 ms wymaga ścisłego monitorowania i ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Nagle odstawienie leku

U osób, które nagle przerwały stosowanie beta-adrenolityków obserwuje się zwiększoną reaktywność na aminy katecholowe. Po nagłym odstawieniu tego typu leków opisywano pojedyncze przypadki

zaostżenia dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, a niekiedy również zawał mięśnia sercowego. Należy dokładnie monitorować pacjentów, którzy zaprzestają długotrwałego stosowania produktu leczniczego Biosotal, szczególnie w przypadku choroby niedokrwiennej serca. W miarę możliwości dawkowanie należy stopniowo zmniejszać przez okres jednego do dwóch tygodni. Nagłe odstawienie leku u pacjentów z arytmia może ujawnić utajoną niewydolność naczyń wieńcowych.

Bradykardia

Jeśli częstość akcji staje się mniejsza niż 50-55 skurczów na minutę w spoczynku, a u pacjenta występują objawy bradykardii, dawkę należy zmniejszyć. Bradykardia zwiększa ryzyko wystąpienia *torsades de pointes*.

Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia

Biorąc pod uwagę działanie dromotropowe ujemne sotalolu, należy zachować ostrożność stosując go u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Zaburzenia elektrolitowe

Produktu leczniczego Biosotal nie należy stosować u pacjentów z hipokaliemią lub hipomagnezją bez wyrównania istniejących zaburzeń elektrolitowych. Szczególną uwagę na zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej należy zwrócić u pacjentów z nasilonymi lub przewlekłymi biegunkami, a także u pacjentów, otrzymujących równocześnie leki zmniejszające pułę magnezu i (lub) potasu w organizmie.

Zastoinowa niewydolność serca

Zablokowanie receptorów β -adrenergicznych może nasilać upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego i pogłębiać niewydolność serca. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie u pacjentów leczonych z powodu upośledzenia czynności lewej komory serca (np. inhibitory ACE, diuretyki, glikozydy naparstnicy, itd.), stosując niską dawkę początkową leku i zwiększając ją ostrożnie.

Świeży zawał mięśnia sercowego

U pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego z upośledzeniem czynności lewej komory należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania sotalolu. Jeśli podanie sotalolu jest konieczne, należy szczegółowo monitorować stan pacjenta podczas rozpoczynania leczenia oraz podczas każdej zmiany dawki. Należy unikać stosowania sotalolu u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, bez ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca.

Zmiany w EKG

Jeśli zaobserwowano znaczne wydłużenie odstępu QTc (> 450 ms) należy monitorować stan kliniczny pacjenta oraz ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia sotalolem. Ryzyko *torsade de pointes* jest proporcjonalne do stopnia wydłużenia odstępu QT.

Reakcje alergiczne

Ze względu na właściwości beta-adrenolityczne, sotalol może nasilać reakcje anafilaktyczne i powodować oporność na leczenie zazwyczaj stosowanymi dawkami adrenaliny u pacjentów podatnych na wystąpienie ciężkich reakcji anafilaktycznych, niezależnie od ich przyczyny, zwłaszcza jeśli są one spowodowane przez jodowe środki kontrastujące lub wystąpiły podczas leczenia odczulającego.

Znieczulenie ogólne

Ze względu na właściwości beta-adrenolityczne, sotalol może zmniejszać tachykardię odruchową i zwiększać ryzyko niedociśnienia. Kontynuacja leczenia sotalolem zmniejsza ryzyko arytmii, niedokrwienia mięśnia sercowego i przełomu nadciśnieniowego. Należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta sotalolu.

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia, odstawienie produktu leczniczego na 48 godzin jest uważane za wystarczające, aby uzyskać ponowną wrażliwość na aminy katecholowe. W niektórych przypadkach nie można przerwać leczenia sotalolem.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą wieńcową zaleca się kontynuowanie leczenia sotalolem, z powodu ryzyka związanego z nagłym odstawieniem beta-adrenolityków.

W nagłych przypadkach lub jeśli niemożliwe jest przerwanie leczenia, należy zapobiec przewodze nerwu błędnego przez podanie atropiny w wystarczającej dawce, powtórzone w zależności od potrzeb. Należy stosować środki znieczulające o minimalnym działaniu depresyjnym na mięsień sercowy oraz należy wyrównywać jakąkolwiek utratę krwi.

Cukrzyca

Na początku leczenia należy częściej kontrolować glikemię. Objawy rozpoczynającej się hipoglikemii, w szczególności tachykardia, kołatanie serca i nasilone pocenie się mogą być maskowane w wyniku działania leku.

Nadczynność tarczycy

Ze względu na właściwości beta-adrenolityczne, sotalol może maskować sercowo-naczyniowe objawy nadczynności tarczycy.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dawkę należy dostosować na podstawie czynności nerek.

Łuszczyca

Ponieważ u pacjentów stosujących beta-adrenolityki obserwowano nasilenie łuszczycy, należy rozważyć możliwość stosowania sotalolu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób starszych konieczne jest bezwzględne przestrzeganie przeciwwskazań. Należy rozpocząć leczenie od małej dawki, monitorując stan kliniczny pacjenta.

Sportowcy

Należy zwrócić uwagę sportowców na fakt, że produkt leczniczy Biosotal zawiera substancję czynną, która może dawać pozytywne wyniki testów przeprowadzanych podczas kontroli antydopingowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele leków może powodować bradykardię. Dotyczy to w szczególności leków przeciwaritmicznych klasy Ia, leków beta-adrenolitycznych, niektórych leków przeciwaritmicznych klasy III, niektórych antagonistów wapnia, digoksyny, pilokarpiny, inhibitorów cholinoesterazy itp.

Wiele leków przeciwaritmicznych hamuje automatyzm, przewodzenie i kurczliwość serca. Łączenie różnych klas leków antyarytmicznych może zapewnić korzystne działanie terapeutyczne, ale często jest to zabieg wymagający bardzo dokładnego monitorowania klinicznego oraz kontroli EKG. Łączenie ze sobą leków przeciwaritmicznych, które mogą powodować *torsades de pointes* (amiodaron, dyzopiramid, chinidyny, sotalol) jest przeciwwskazane.

Poza wyjątkowymi przypadkami, nie zaleca się łączenia leków przeciwaritmicznych tej samej klasy, ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących serca.

Jednoczesne stosowanie w skojarzeniu z lekami mającymi właściwości inotropowe ujemne, powodującymi bradykardię i (lub) spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego wymaga zachowania szczególnej ostrożności i wymaga bardzo dokładnej kontroli klinicznej oraz monitorowania zapisu EKG.

Torsade de pointes jest ciężkim zaburzeniem rytmu serca i może być spowodowane przez szereg leków antyarytmicznych, jak również innych leków. Czynnikiem przyczyniającym się do tego jest hipokaliemia, a także bradykardia lub istniejące wcześniej wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT.

Zaburzenie to mogą powodować leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III, niektóre neuroleptyki, jak również inne leki, nienależące do tych klas.

Jednoczesne stosowanie leków powodujących *torsades de pointes* jest na ogół przeciwwskazane. Jednakże niektóre z tych leków, ze względu na swoje właściwości, stanowią wyjątek od tej zasady, nie są zalecane jedynie w przypadku występowania innych czynników powodujących *torsades de pointes*. Należą do nich metadon, hydroksychlorochina, leki przeciwpasożytnicze (chlorochina, halofantryna, lumefantryna, pentamidyna) oraz neuroleptyki.

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

- Leki powodujące *torsades de pointes* (z wyjątkiem leków przeciwpasożytniczych, neuroleptyków, metadonu, hydroksychlorochiny): amiodaron, arsenik, citalopram, difemanil, dyzopiramid, dolasetron podawany dożylnie, domperidon, dronedaron, erytromycyna podana dożylnie, escitalopram, hydrochinidyna, hydroksyzyna, mekwitazyna, mizolastyna, moksyflokscyna, piperachina, prukalopryd, chinidyna, spiramycyna podana dożylnie, toremifen, wandetanib, winkamina podana dożylnie.
Zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsades de pointes*

Niezalecane leczenie skojarzone:

- Fingolimod: Występuje nasilenie ryzyka bradykardii, co może prowadzić do zgonu. Szczególnie ryzyko związane jest z lekami beta-adrenolitycznymi, ponieważ hamują one mechanizmy kompensacji adrenergicznej. Takie skojarzenie musi być stosowane pod bardzo dokładną kontrolą kliniczną, a pacjenta należy poddać ciągłemu badaniu EKG przez 24 godziny po podaniu pierwszej dawki.
- Neuroleptyki, które mogą powodować *torsades de pointes*: (amisulpryd, chlorpromazyna, cyjamemazyna, droperydol, flupentyksol, flufenazyna, haloperydol, lewomepromazyna, pimozyd, pipamperon, pipotiazyna, sulpiryd, sultopryd, tiapryd, zuklopentyksol).
Zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsades de pointes*.
- Antagoniści wapnia (diltiazem i werapamil): mogą wystąpić zaburzenia automatyzmu serca (nadmierna bradykardia, zahamowanie zatokowe), zaburzenia przewodzenia zatokowo-predsionkowego i przedsionkowo-komorowego oraz niewydolność serca. Takie leczenie skojarzone można stosować wyłącznie w przypadku bardzo dokładnego monitorowania stanu klinicznego pacjenta i zapisu EKG, szczególnie u osób w podeszłym wieku i na początku leczenia.
- Leki przeciwpasożytnicze, które mogą powodować *torsades de pointes* (chlorochina, halofantryna, lumefantryna, pentamidyna): zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsades de pointes*. Jeżeli jest to możliwe, należy przerwać przyjmowanie jednego z leków. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy wcześniej określić długość odstępu QT i monitorować zapis EKG..
- Hydrochlorochina, metadon: zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsades de pointes*.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności:

- Wziewne anestetyki halogenowe : beta-adrenolityki osłabiają kompensacyjne reakcje sercowo-naczyniowe (podczas zabiegu można podać beta-agonistów, aby przeciwdziałać blokadzie receptorów beta-adrenergicznych).
Ogólnie nie należy odstawać sotalolu oraz nie wolno przerwać leczenia nagle.
Należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta sotalolu.
- Azytromycyna: zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsades de pointes*. Takie leczenie skojarzone można stosować wyłącznie w przypadku stałego monitorowania stanu klinicznego pacjenta i zapisu EKG.
- Propafenon: zaburzenia kurczliwości, automatyzmu i przewodzenia (hamowanie kompensacyjnych mechanizmów współczulnych). Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i zapisu EKG
- Substancje czynne indukujące bradykardię (acebutolol, ambenonium, atenolol, befunolol, betaksolol, karteolol, karwedylol, celiprolol, klonidyna, kryzotynib, digoksyna, donepezil, esmolol, pochodne famprydyny, galantamina, iwabradyna, labetalol, lewobunolol, meflochina, metipranolol, midodryna, nadolol, nadoksolol, neostygmina, oksprenolol, pasyreotyd, pilokarpina, pindolol, propanolol, pirydostygmina, rywastygmina, tertatolol, talidomid, tymolol).
Zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsades de pointes*. Takie leczenie skojarzone można stosować wyłącznie w przypadku stałego monitorowania stanu klinicznego pacjenta i zapisu EKG.
- Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (klonidyna, metyldopa, moksonidyna, rylmenidyna): może dojść do znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego w przypadku nagłego przerwania leczenia lekiem przeciwnadciśnieniowym o działaniu ośrodkowym. Należy unikać nagłego przerwania leczenia lekiem przeciwnadciśnieniowym o działaniu ośrodkowym.
Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.
- Leki powodujące hipokaliemię (leki moczopędne powodujące utratę potasu, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę, glikokortykosteroidy, tetrakozaktyd, amfoterycyna B podawana dożylnie): zwiększone ryzyko arytmii komorowych, w szczególności *torsades de pointes*.
Przed podaniem produktu leczniczego należy wyrównać hipokaliemię. Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta, stężenia elektrolitów i zapisu EKG.
- Insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące: wszystkie beta-adrenolityki mogą maskować niektóre objawy hipoglikemii: kołatanie serca i tachykardię. Należy ostrzec pacjenta i zalecić częstszą kontrolę glikemii, zwłaszcza na początku leczenia.
- Lidokaina (podawana dożylnie): zwiększenie stężenia lidokainy w osoczu z możliwymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi serca i neurologicznymi (zmniejszenie klirensu wątrobowego lidokainy). Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i zapisu EKG, a także kontrolowanie stężenia lidokainy w osoczu. W razie konieczności należy zmodyfikować schemat dawkowania lidokainy.
- Fluorochinolony (cyprofloksacyna, lewofloksacyna, norfloksacyna), beta-adrenolityki stosowane w niewydolności serca (bisoprolol, karwedylol, metoprolol, nebiwolol) ondansetron, anagrelid, klarytromycyna, roksytromycyna: zwiększone ryzyko arytmii komorowych, w szczególności *torsades de pointes*. Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta, stężenia elektrolitów i zapisu EKG

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (NLPZ hamują prostaglandyny rozszerzające naczynia krwionośne, pirazolowe NLPZ takie jak fenylobutazon powodują zatrzymanie sodu i wody)
- Pochodne dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, nifedypina): niedociśnienie tętnicze, niewydolność serca u pacjentów z utajoną lub niekontrolowaną niewydolnością serca (nasilające działanie inotropowe ujemne).

Beta-adrenolityki mogą również osłabiać współczulną reakcję odruchową spowodowaną stanem hemodynamicznym.

Nitraty i ich pochodne mogą zwiększać ryzyko niedociśnienia, szczególnie niedociśnienia ortostatycznego.

- Dipirydamol (podawany dożylnie): nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.
- Leki alfa-adrenolityczne stosowane w urologii (alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, sylodozyna, tamsulosyna, terazosyna); przeciwnadciśnieniowe leki blokujące receptory α -adrenergiczne (urapidyl): nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi. Zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.
- Leki powodujące niedociśnienie ortostatyczne: zwiększone ryzyko niedociśnienia, szczególnie niedociśnienia ortostatycznego.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Obecność sotalolu w moczu może fałszywie podwyższać wartości metanefryny oznaczanej metodami fotometrycznymi. U pacjentów z podejrzeniem guza chromochłonnego, leczonych sotalolem, oznaczanie metanefryny w moczu należy przeprowadzić metodą HPLC.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Chociaż nie ma odpowiednich badań klinicznych z udziałem kobiet w ciąży, wykazano, że sotalol przenika przez łożysko i jest wykrywany w płynie owodniowym.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego sotalolu.

Biorąc pod uwagę brak działania teratogennego u zwierząt można oczekiwać braku szkodliwych skutków u ludzi. Dotychczas, w prawidłowo przeprowadzonych badaniach na dwóch gatunkach zwierząt wykazano, że substancje powodujące wady rozwojowe u ludzi mają działanie teratogenne u zwierząt.

W badaniach klinicznych nie wykazano dotychczas działania teratogennego, a wyniki prospektywnych, kontrolowanych badań, w których podawano beta-adrenolityki nie wykazały występowania wad wrodzonych.

U noworodków, których matki przyjmowały sotalol, działanie beta-adrenolityczne sotalolu może występować nadal, nawet kilka dni po urodzeniu. Może objawiać się bradykardią, niewydolnością oddechową lub hipoglikemią. Zazwyczaj jest to klinicznie nieistotne. Jest jednak możliwe, że na skutek osłabienia kompensacyjnych reakcji sercowo-naczyniowych może wystąpić niewydolność serca wymagająca hospitalizacji i intensywnego leczenia (patrz punkt 4.9). W takich przypadkach należy unikać podawania leków zwiększających objętość osocza (ryzyko ostrego obrzęku płuc).

Sotalol może być podawany w okresie ciąży tylko, jeśli jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku podawania sotalolu aż do momentu porodu zaleca się uważne monitorowanie noworodka (częstość akcji serca i stężenie cukru we krwi w ciągu pierwszych 3 - 5 dni życia).

Karmienie piersią

Leki beta-adrenolityczne przenikają do mleka matki. Opisywano występowanie hipoglikemii i bradykardii w przypadku stosowania niektórych beta-adrenolityków, które w niewielkim stopniu wiążą się z białkami osocza. Dlatego, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u noworodka, decyzja o przerwaniu karmienia piersią lub leczenia sotalolem powinna zostać podjęta z uwzględnieniem znaczenia leczenia dla matki.

Nie zaleca się karmienia piersią, jeśli leczenie sotalolem jest konieczne.

4.7. Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych osób sotalol może powodować bóle i zawroty głowy, zwłaszcza w początkowym okresie stosowania. Może to czasowo ograniczyć zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działanie kliniczne

Najczęstsze działania niepożądane sotalolu wynikają z jego zdolności blokowania receptorów β -adrenergicznych. Działania niepożądane mają zwykle przejściowy charakter i rzadko wymagają odstawienia leku. Ponadto ustępują one zwykle po zmniejszeniu dawki podawanego leku. Najistotniejsze działania niepożądane dotyczą aktywności proarytmicznej, włączając zaburzenia rytmu typu *torsades de pointes* (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: małopłytkowość

Zaburzenia serca

Często: proarytmia, *torsades de pointes*, niewydolność serca, bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, omdlenia, stan przedomdleniowy.

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie, zespół Raynauda, nasilenie istniejącego chromania przestankowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zmiany skórne łuszczycopodobne lub nasilenie objawów łuszczycy.
Częstość nieznana: łysienie, nadpotliwość.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunki, niestrawność, bóle brzucha, wzdęcia.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: kurcze mięśni.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy, bezsenność, parestezje, zaburzenia smaku.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, zaburzenia lękowe.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: zaburzenia sprawności seksualnej.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: obrzęk, zmęczenie, astenia.

Częstość nieznana: gorączka.

Badania diagnostyczne

Często: zmiany w zapisie EKG.

Aktywność biologiczna

W rzadkich przypadkach zgłaszano powstawanie przeciwciał przeciwjądrowych, którym jedynie wyjątkowo towarzyszyły objawy kliniczne zespołu o typie tocznia, ustępujące po zakończeniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Najczęściej występują: bradykardia, zastoinowa niewydolność serca, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i hipoglikemia.

W przypadku znacznego przedawkowania (2-16 g) obserwowano: bradykardię, wydłużenie odstępu QT, *torsades de pointes*, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie akcji serca.

Leczenie przedawkowania: należy niezwłocznie przerwać stosowanie sotalolu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta. Sotalol nie wiąże się z białkami osocza, można go usunąć z krwiobiegu za pomocą hemodializy.

Ścisłą obserwację pacjenta należy prowadzić do uzyskania normalizacji odstępu QT i powrotu częstości akcji serca do >50/min.

W razie konieczności stosuje się następujące sposoby leczenia:

bradykardia - atropina, inne leki przeciwcholinergiczne, leki z grupy agonistów beta-adrenergicznych lub przezżylna elektrostymulacja serca;

blok serca (II i III stopień) - należy zastosować rozrusznik serca;

znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego - najczęściej stosuje się adrenalinę;

skurcz oskrzeli – podać aminofilinę lub lek stymulujący receptory β_2 w aerozolu.

Torsades de pointes (częstoskurcz komorowy z nieregularną akcją komór) - stosuje się adrenalinę i (lub) siarczan magnezu, przezżylną elektrostymulację serca, kardiowersję (przywrócenie rytmu zatokowego serca).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niewybiórcze beta-adrenolityki

kod ATC: C 07 AA 07

D, I- Sotalol jest niewybiórczym lekiem beta-adrenolitycznym, nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani właściwości stabilizujących błonę komórkową.

Sotalol ma zarówno działanie charakterystyczne dla leków beta-adrenolitycznych (klasa II leków przeciwartmicycznych) jak i powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (klasa III leków przeciwartmicycznych). Sotalol wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego w mięśniu sercowym, opóźniając fazę repolaryzacji. Główne działanie sotalolu polega na wydłużeniu okresu refrakcji w przedsionkach, komorach i dodatkowych drogach przewodzenia.

Wyrazem mechanizmów działania typowych dla klasy II i III leków przeciwartmicycznych w zapisie EKG jest wydłużenie odstępu PR, QT i QT_c (odstęp QT skorygowany dla rytmu serca) bez istotnych zmian czasu trwania zespołu QRS.

Oba izomery sotalolu d-sotalol i l-sotalol mają podobne właściwości leku przeciwartmicycznego klasy III; l-izomer sotalolu jest odpowiedzialny za właściwości beta-adrenolityczne leku.

Działanie beta-adrenolityczne leku występuje podczas stosowania małych dawek leku, tj. 25 mg, natomiast działanie charakterystyczne dla klasy III leków przeciwartmicycznych ujawnia się podczas stosowania dawek powyżej 160 mg.

Ze względu na działanie beta-adrenolityczne sotalol powoduje zmniejszenie akcji serca (działanie chronotropowe ujemne) i ograniczone zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego (działanie inotropowe ujemne). Dzięki temu zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Sotalol powoduje również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stopniowe, ale znaczące, zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi powyżej 90%. Maksymalne stężenie we krwi występuje po 2,5 do 4 godzin, Stan stacjonarny leku we krwi jest osiągnięty po 2 do 3 dniach.

Wchłanianie leku zmniejsza się o około 20%, jeśli jest przyjmowany z jedzeniem, a nie na czczo. Okres półtrwania wynosi od 10 do 20 godzin.

Sotalol nie wiąże się z białkami surowicy i nie jest metabolizowany.

Produkt w niewielkim stopniu przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, osiągając w nim stężenie rzędu 10% stężenia w surowicy.

80 do 90% leku jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej; pozostała część produktu jest wydalana z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Skrobia ziemniaczana

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K-25)

Magnezu stearynian

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez szczególnych środków ostrożności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biosotal 40: 60 tabletek w blistrach z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

Biosotal 80: 30 tabletek w blistrach z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przechowywać bez szczególnych środków ostrożności.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biosotal 40: R/3657

Biosotal 80: R/3656

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 października 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO