

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sotalol Aurovitas, 40 mg, tabletki
Sotalol Aurovitas, 80 mg, tabletki
Sotalol Aurovitas, 160 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 40 mg sotalolu chlorowodoru.
Każda tabletką zawiera 80 mg sotalolu chlorowodoru.
Każda tabletką zawiera 160 mg sotalolu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 15,50 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletką zawiera 31,00 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletką zawiera 62,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Sotalol Aurovitas, 40 mg, tabletki

Biała do kremowej, okrągła, dwuwypukła tabletką niepowlekana o średnicy 5,5 mm, z wytłoczonym „40” na jednej stronie i gładka na drugiej stronie.

Sotalol Aurovitas, 80 mg, tabletki

Biała do kremowej, okrągła, dwuwypukła tabletką niepowlekana o średnicy 7,5 mm, z wytłoczonym „80” oraz z linią podziału na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe części.

Sotalol Aurovitas, 160 mg, tabletki

Biała do kremowej, okrągła, dwuwypukła tabletką niepowlekana o średnicy 10 mm, z wytłoczonym „160” oraz z linią podziału na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie:

- tachykardiom komorowym, mogącym zagrażać życiu;
- udokumentowanym tachykardiom komorowym objawowym, u pacjentów bez niekontrolowanej niewydolności serca;
- udokumentowanym tachykardiom nadkomorowym, u pacjentów bez niekontrolowanej niewydolności serca, jeśli leczenie jest konieczne (np. utrzymanie rytmu zatokowego po umiarowaniu migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rozpoczęcie leczenia lub zmiana dawkowania wymaga oceny stanu klinicznego, w tym wykonania badania EKG z pomiarem skorygowanego odstępu QT, oznaczenia stężenia potasu, oceny czynności nerek i wzięcia pod uwagę jednocześnie stosowanych leków (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwaritmicznych, rozpoczęcie leczenia sotalolem oraz zwiększanie jego dawki należy przeprowadzać kontrolując zapis EKG, z powodu możliwości wystąpienia zdarzeń proarytmicznych, nie tylko podczas rozpoczynania leczenia, ale także po każdym zwiększeniu dawki.

Leczenie tachykardii komorowych zagrażających życiu należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza w warunkach szpitalnych.

Dawka początkowa to 80 mg podawane w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin. Dawkę należy zwiększać stopniowo co 2 lub 3 doby, aby umożliwić uzyskanie stężenia w stanie stacjonarnym, monitorując w tym czasie odstęp QT.

Większość pacjentów reaguje na dawkę dobową wynoszącą od 160 mg do 320 mg, w dwóch (np. 2 x 160 mg) lub trzech (np. 3 x 80 mg) dawkach podzielonych.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami rytmu serca zagrażającymi życiu może być konieczne podawanie dawki dobowej od 480 mg do 640 mg, jednakże takie dawkowanie można stosować wyłącznie, jeśli spodziewane korzyści z leczenia są większe niż ryzyko działań niepożądanych, szczególnie proarytmii.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę należy dostosować do klirensu kreatyniny, ponieważ sotalol jest wydalany głównie z moczem. Należy również uwzględnić częstość akcji serca (nie powinna być wolniejsza niż 50 skurczów na minutę) oraz działanie kliniczne.

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek zaleca się podawanie sotalolu chlorowodorku wyłącznie z częstym monitorowaniem EKG i stężenia leku w surowicy.

| Klirens kreatyniny (ml/min) | Zalecane dawkowanie |
|-----------------------------|------------------------------|
| > 60 | zazwyczaj stosowana dawka |
| 30 - 60 | połowa dawki |
| 10 - 30 | jedna czwarta dawki |
| < 10 | nie należy stosować sotalolu |

Wzór Cockcrofta & Gaulta:

Mężczyźni:

$$\frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu (mg/dl)}}$$

Kobiety:

jw. x 0,85

Jeśli stężenie kreatyniny w osoczu jest podane w $\mu\text{mol/l}$, należy podzielić wartość przez 88,4 ($1 \text{ mg/dl} = 88,4 \mu\text{mol/l}$).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowania dawki początkowej ze względu na wiek nie jest konieczne. Pogorszenie czynności nerek z powodu podeszłego wieku pacjenta może wymagać dostosowania dawki (patrz także *Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*).

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych, sotalolu nie należy stosować u dzieci.

Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

Sotalol jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- zespół wydłużonego odstępu QT (wrodzony lub nabyty);
- częstoskurcz *torsades des pointes*;
- nadwrażliwość na **sotalol**, sulfonamidy lub na którąkolwiek **substancję pomocniczą** wymienioną w punkcie 6.1;
- astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba dróg oddechowych;
- niekontrolowana niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca (IV stopień według klasyfikacji NYHA);
- wstrząs kardiogeny;
- blok przedsionkowo-komorowy II° i III°, chyba że jest obecny prawidłowo działający stymulator;
- dusznica bolesna Prinzmetala;
- zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-predsionkowy), chyba że jest obecny prawidłowo działający stymulator;
- bradykardia (< 50 skurczów serca na minutę);
- objaw Raynauda i zaburzenia krążenia obwodowego;
- nieleczony guz chromochłonny rdzenia nadnerczy (*phaeochromocytoma*);
- niedociśnienie tętnicze (z wyjątkiem niedociśnienia na skutek zaburzeń rytmu serca);
- znieczulenie ogólne, które powoduje depresję mięśnia sercowego;
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min);
- kwasica metaboliczna;
- jednoczesne stosowanie leków wywołujących *torsades des pointes*:
 - leki przeciwaritmiczne klasy Ia (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
 - inne leki przeciwaritmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid),
 - niektóre leki neuroleptyczne (tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol),
 - inne substancje czynne, np. beprydyl, cyzapryd, difenamil, erytromycyna podawana dożylnie, mizolastyna, winkamina podawana dożylnie, moksyflokscyna;
- floktafenina (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

U pacjentów z dusznicą bolesną nigdy nie należy kończyć leczenia gwałtownie: może to powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, zawał serca i nagły zgon lub może ujawnić utajoną chorobę wieńcową.

Zaleca się monitorowanie stanu pacjenta, zwłaszcza z chorobą niedokrwinną serca, i stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu 1-2 tygodni.

Najbardziej niebezpiecznym działaniem niepożądanym leków przeciwaritmicznych jest nasilenie wcześniej istniejących zaburzeń rytmu serca lub wywołanie nowych zaburzeń rytmu

serca. Substancje czynne wydłużające odstęp QT, w tym sotalol, mogą powodować *torsades de pointes*.

Czynniki ryzyka wystąpienia *torsades de pointes* to:

- samoistne wydłużenie odstępu QT (> 450 ms) przed leczeniem;
- bradycardia (< 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 wystąpienia *torsades des pointes*.

Częstość występowania *torsades des pointes* zależy od dawki. Zdarzenia proarytmiczne występują częściej w ciągu pierwszego tygodnia leczenia lub podczas zwiększania dawki. Mogą jednak wystąpić po dłuższym okresie leczenia, nawet bez zmiany 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 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.

Podczas leczenia należy regularnie kontrować stan kliniczny pacjenta i wykonywać badania EKG. Jeśli zapis EKG pogarsza się (np. 25% lub większe poszerzenie zespołu QRS lub wydłużenie odstępu QT, 50% lub większe wydłużenie odstępu PQ lub czas trwania odstępu QTc dłuższy niż 480 ms) lub jeśli zwiększa się częstość występowania i nasilenie zaburzeń rytmu serca, należy ponownie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Ponieważ produkt zawiera laktozę, nie jest odpowiedni dla pacjentów z wrodzoną galaktozemią, zespołem złego wchłaniania glukozy/galaktozy lub niedoborem laktazy.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Bradycardia*

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

- *Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia*

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

- *Niewydolność serca*

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia lub dostosowywania dawki sotalolu u pacjentów z kontrolowanymi zaburzeniami czynności lewej komory (przyjmujących np. inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), leki moczopędne, glikozydy naparstnicy).

Ze względu na właściwości blokujące receptory beta-adrenergiczne, sotalol może dodatkowo osłabić

kurczliwość mięśnia sercowego i spowodować nagłą dekompensację ciężkiej niewydolności serca.

- *Niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego*

U pacjentów po zawale serca, z zaburzeniami czynności lewej komory, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia sotalolem. Jeśli podawanie sotalolu jest konieczne, należy monitorować stan pacjenta podczas rozpoczynania leczenia oraz podczas każdej zmiany dawki. Należy unikać stosowania sotalolu u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$, bez ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca.

- *Zaburzenia elektrolitowe*

Nie należy stosować sotalolu u pacjentów z hipokaliemią lub hipomagnezemią przed wyrównaniem tych zaburzeń. U pacjentów z ciężką lub długotrwałą biegunką, lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki powodujące utratę magnezu i (lub) potasu należy monitorować równowagę elektrolitową i kwasowo-zasadową.

- *Anafilaksja*

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 floktafeninę lub jodowe środki kontrastujące (patrz punkt 4.5), lub wystąpiły podczas leczenia odczułającego.

- *Nadczynność tarczycy*

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

- *Łuszczyca*

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

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Należy bezwzględnie przestrzegać przeciwwskazań. Leczenie należy rozpocząć od małej dawki, monitorując stan kliniczny pacjenta.

- *Zaburzenia czynności nerek*

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

- *Cukrzyca*

Na początku leczenia należy częściej kontrolować glikemię. Wczesne objawy hipoglikemii mogą być maskowane, w szczególności tachykardia, kołatanie serca i nasilone pocenie się.

- *Zmiany elektrokardiograficzne*

Jeśli zaobserwowano znaczne wydłużenie odstępu QTc (> 480 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. Znaczne wydłużenie odstępu QT > 550 ms może wskazywać na toksyczność i należy go unikać. Bradykardię zatokową (częstość akcji serca < 50 uderzeń/min) obserwowano u 13% wszystkich pacjentów leczonych sotalolem w badaniach klinicznych. Pauza zatokowa, zatrzymanie zatokowe i dysfunkcja węzła zatokowego wystąpiły u mniej niż 1% wszystkich pacjentów. Częstość występowania bloku przedsionkowo-komorowego (ang. *Atrioventricular*, AV) II. lub III. stopnia wynosi około 1%.

- *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 katecholaminy. W niektórych przypadkach nie można przerwać leczenia sotalolem.

U pacjentów z chorobą niedokrwinną 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.

- Zazwyczaj nie zaleca się stosowania sotalolu w skojarzeniu z halofantryną, pentamidyną, sparfloksacyną lub metadonem (patrz punkt 4.5) i podczas laktacji.
- Zazwyczaj nie zaleca się stosowania sotalolu w skojarzeniu z niektórymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5, *Niezalecane leczenie skojarzone*).
- Nie zaleca się także stosowania z lekami, które mogą wywoływać nadciśnienie tętnicze (np. inhibitory MAO).

Produkt leczniczy Sotalol Aurovitas zawiera sód:

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Sotalol, z powodu właściwości farmakologicznych, może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca (*torsades des pointes*), zwłaszcza w przypadku hipokaliemii i (lub) bradykardii. Odnośnie interakcji z innymi produktami leczniczymi, sotalol jest uważany za lek przeciwarrytmiczny. Jednoczesne stosowanie z pewnymi innymi lekami mogącymi wydłużać odstępowanie QT wymaga zachowania szczególnej ostrożności i wymaga ścisłej kontroli klinicznej oraz monitorowania zapisu EKG, ale w większości przypadków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

- **Floatafenina:** w przypadku wstrząsu lub niedociśnienia wywołanego przez floatafeninę, sotalol hamuje kompensacyjne reakcje sercowo-naczyniowe.
- **Środki powodujące *torsades des pointes*:** leki przeciwarrytmiczne klasy Ia (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid) i leki przeciwarrytmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid), niektóre leki neuroleptyczne (tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol), beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podana dożylnie, mizolastyna, winkamina podana dożylnie, moksyflokscyna.
- Znaczne wydłużenie odstępu QT i zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsades des pointes*. Jednoczesne stosowanie sotalolu chlorowodoru z innymi produktami leczniczymi o właściwościach blokujących receptory beta może prowadzić do kumulacji efektów klasy II (obniżenie ciśnienia krwi i częstości akcji serca).

Niezalecane leczenie skojarzone:

- **Halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, metadon:** zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsades des pointes*.
- Jeśli jest to możliwe, należy przerwać stosowanie produktów leczniczych wywołujących *torsades des pointes*, chyba że są to leki stosowane w leczeniu zakażeń. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy wcześniej określić długość odstępu QT i monitorować zapis EKG.
- **Diltiazem, werapamil:** podobnie jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych mogą

wystąpić zaburzenia automatyzmu serca (nadmierna bradykardia, zahamowanie zatokowe), zaburzenia przewodzenia zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego oraz niewydolność serca (działanie synergiczne). Takie leczenie skojarzone można stosować wyłącznie w przypadku ścisłego monitorowania stanu klinicznego pacjenta i zapisu EKG, szczególnie u osób w podeszłym wieku i na początku leczenia.

- **Noradrenalina, klonidyna i inhibitory MAO:** ciśnienie krwi może drastycznie wzrosnąć po jednoczesnym podaniu sotalolu chlorowodoru i noradrenaliny lub inhibitorów MAO, a także po nagłym przerwaniu jednoczesnego podawania klonidyny.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności:

- **Substancje czynne 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 des pointes*.
Przed podaniem produktu leczniczego należy wyrównać hipokaliemię. Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta, stężenia elektrolitów i zapisu EKG.
- **Substancje czynne indukujące bradykardię (antagoniści wapnia wywołujący bradykardię: diltiazem, werapamil; leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym, takie jak klonidyna, rezerpina, guanfacyna, alfa-metylodopa; glikozydy naparstnicy, w tym digoksyna; leki przeciwaritmiczne klasy Ia i Ic; meflochina, inhibitory cholinesterazy, stosowane m.in. w chorobie Alzheimera, np. donepezyl, rywastygmina, takryna, galantamina, neostygmina, pirydostygmina, ambenonium; pilokarpina i inne leki beta-adrenolityczne).** Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii, ponieważ może to prowadzić do omdleń.
Zwiększenie ryzyka arytmii komorowych, w szczególności *torsades des pointes*, ze względu na właściwości sotalolu indukujące *torsades des pointes*.
Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i zapisu EKG.
Dodatkowo, w przypadku leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może wystąpić nadciśnienie „z odbicia”, jeśli zostaną one odstawione nagle.
- **Wziewne anestetyki halogenowe:** sotalol osłabia kompensacyjne reakcje sercowo-naczyniowe (podczas zabiegu można podać beta-agonistów, aby przeciwdziałać blokadzie receptorów beta-adrenergicznych).
Ogólnie nie należy odstawiać sotalolu oraz nie wolno przerwać leczenia nagle.
Należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta sotalolu.
- **Insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące:** wszystkie beta-adrenolityki mogą maskować niektóre objawy hipoglikemii: kołatanie serca i tachykardię. Większość nie kardioselektywnych beta-adrenolityków zwiększa częstość występowania i nasilenie hipoglikemii. Należy częściej kontrolować glikemię, zwłaszcza na początku leczenia.
- **Propafenon:** zaburzenia kurczliwości, automatyzmu i przewodzenia (hamowanie kompensacyjnych mechanizmów współczulnych). Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i zapisu EKG.
- **Baklofen:** nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.
Należy monitorować ciśnienie tętnicze, a w razie konieczności dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.
- **Lidokaina (podawana dożylnie):** zwiększenie stężenia lidokainy w osoczu z możliwymi sercowymi i neurologicznymi działaniami niepożądanymi (zmniejszenie klirensu wątrobowego lidokainy). Konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i zapisu EKG.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:

- **Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):** osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (NLPZ hamują prostaglandyny rozszerzające naczynia krwionośne, pirazolowe NLPZ powodują zatrzymanie sodu i wody).
- **Leki przeciwdepresyjne typu imipraminy (trójpierścieniowe), neuroleptyki, pochodne fenotiazyny, amifostyna:** asilenie działania przeciwnadciśnieniowego i ryzyko niedociśnienia

ortostatycznego (działanie addytywne).

- **Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny):** niedociśnienie tętnicze, niewydolność serca u pacjentów z utajoną lub niekontrolowaną niewydolnością serca (działanie inotropowe ujemne dihydropirydyn (*in vitro*), słabsze lub silniejsze w zależności od produktu, nasilające działanie inotropowe ujemne sotalolu). Sotalol może również osłabiać współczulną reakcję odruchową spowodowaną stanem hemodynamicznym.
- **Dipirydamol (podawany dożylnie):** nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.
- **Leki pobudzające receptory beta-2:** podczas jednoczesnego stosowania agonistów receptorów beta-2, takich jak salbutamol, terbutalina i izoprenalina, z sotalolu chlorowodorkiem może być konieczne zwiększenie dawki agonisty receptorów beta-2.
- **Blokery nerwowo-mięśniowe:** blokada nerwowo-mięśniowa wywołana przez tubokurarynę może być wzmocniona przez hamowanie receptorów beta.
- **Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:** obecność sotalolu w moczu może powodować fałszywe zwiększenie stężenia metanefryny w moczu, mierzonego metodą fotometryczną. Mocz pacjentów leczonych sotalolem, u których podejrzewa się guz chromochłonny, należy analizować stosując test HPLC z ekstrakcją do fazy stałej.
- Należy poinformować sportowców, że lek ten zawiera substancję czynną, która może powodować dodatni wynik testów antydopingowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak kontrolowanych badań dotyczących stosowania sotalolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania sotalolu chlorowodorku nie wykazały objawów działania teratogennego ani innego działania szkodliwego na płód, w przypadku stosowania dawek terapeutycznych.

U ludzi, sotalol przenika przez łożysko. Ze względu na właściwości farmakologiczne, u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane po zastosowaniu sotalolu w późnym okresie ciąży.

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. Należy bardzo uważnie monitorować stan noworodka przez 48-72 godziny po porodzie, jeśli nie było możliwości odstawienia sotalolu u matki na 2-3 dni przed porodem.

Karmienie piersią

Sotalol przenika do mleka w stosunkowo dużych ilościach.

U dzieci karmionych piersią, których matki są leczone niektórymi beta-adrenolitykami, wiążącymi się w niewielkim stopniu z białkami osocza, zgłaszano występowanie hipoglikemii i bradykardii. W związku z tym nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia sotalolem.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka wystąpienia działań niepożądanych na płodność. Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sotalol może wpływać na indywidualne reakcje, powodując zaburzenia zdolności prowadzenia

pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy bez odpowiednich zabezpieczeń.

4.8 Działania niepożądane

Działanie kliniczne

Najczęstsze działania niepożądane sotalolu wynikają z właściwości beta-adrenolitycznych. Zazwyczaj są przemijające, rzadko wymagają przerwania leczenia i ustępują po zmniejszeniu dawki. Najcięższe działania niepożądane wynikają z właściwości proarytmicznych, w tym indukujących *torsades des pointes* (patrz punkt 4.4).

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

Najczęstsze działania niepożądane to:

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Częstość nieznana |
|--|--|---|
| Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe | bradykardia zatokowa, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, duszność, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, niedociśnienie, proarytmia, omdlenie, niewydolność serca, stan przedomdleniowy, zespół Raynauda, nasilenie istniejącego chromania przestankowego, Torsades de Pointes | zwiększenie częstości występowania duszniczy bolesnej |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | różne objawy skórne, w tym wykwity o typie łuszczycy lub zaostrenie łuszczycy (patrz punkt 4.4), wykwit, wysypka, świąd, nadwrażliwość na światło, nasilone pocenie się | łysienie, nadpotliwość |
| Zaburzenia żołądka i jelit | nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcie | suchość w jamie ustnej |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości | kurcze mięśni, ból stawów, ból mięśni | |
| Zaburzenia układu nerwowego | zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia snu, parestezja, zmęczenie, astenia | |
| Zaburzenia psychiczne | depresja, niepokój, dezorientacja, zaburzenia snu, wahania nastroju | halucynacje, zwiększona intensywność snów |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | zaburzenia czynności seksualnych | |
| Zaburzenia oka | zaburzenia widzenia | zapalenie rogówki i spojówek, zmniejszenie łzawienia (należy pamiętać w przypadku noszenia soczewek kontaktowych!), zapalenie spojówek, |
| Zaburzenia układu | skurcz oskrzeli, duszność, zwłaszcza u | |

| | | |
|--|---|--|
| oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | pacjentów z obturacyjnymi zaburzeniami oddychania | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | eozynofilia, leukopenia | małopłytkowość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | wzrost poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, Zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, hipoglikemia |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | gorączka, obrzęk, zmęczenie | |

Badania

W rzadkich przypadkach zgłaszano powstawanie przeciwciał przeciwjądrowych, którym jedynie wyjątkowo towarzyszyły objawy kliniczne zespołu o typie toczenia, 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, faks: +48 22 49 21 309, <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie sotalolu rzadko prowadziło do zgonu. Hemodializa powoduje znaczne zmniejszenie stężenia sotalolu w osoczu.

Najczęstsze objawy przedawkowania to: bradykardia, zastoinowa niewydolność serca, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, hipoglikemia.

W przypadkach znacznego, zamierzonego przedawkowania (2-16 g) sotalolu stwierdzono następujące objawy kliniczne: niedociśnienie tętnicze, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy, wydłużenie odstępu QT, przedwczesne skurcze komorowe, tachykardię komorową, *torsades des pointes*.

W przypadku:

- bradykardii lub nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego należy podać dożylnie 0,5 mg-2 mg atropiny i 1 mg glukagonu, a następnie, jeśli jest to konieczne, podać 25 mikrogramów izoprenaliny lub 2,5-10 mikrogramów/kg/min dobutaminy w powolnym wstrzyknięciu. W razie konieczności można podawać kolejne dawki glukagonu;
- bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia należy zastosować przezskórną stymulację serca;
- skurczu oskrzeli należy podać teofilinę lub wziewny β_2 -adrenomimetyk;
- *torsades de pointes* należy wykonać kardiowersję, przezskórną stymulację serca i (lub) podać siarczan magnezu.

W przypadku dekompensacji krążenia u noworodków, jeśli matka była leczona sotalolem:

- 0,3 mg/kg glukagonu;
- hospitalizacja w warunkach intensywnej terapii;
- izoprenalina i dobutamina: ponieważ długotrwale stosuje się duże dawki, konieczne jest

specjalistyczne monitorowanie (patrz punkt 4.6).
Przedawkowanie jest związane z ryzykiem ciężkich, komorowych zaburzeń rytmu serca (*torsades des pointes*).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niewybiórcze beta-adrenolityki, sotalol.
Kod ATC: C07A A07

Sotalol jest lekiem przeciwyrytmicznym o właściwościach zarówno klasy II (niewybiórczy lek blokujący receptory beta-adrenergiczne, pozbawiony wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i właściwości stabilizujących błony komórkowe), jak i klasy III (przedłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego serca).

Działanie elektrofizjologiczne

Sotalol zwalnia czynność serca i wydłuża czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (wydłużenie odstępu PQ), wydłuża okres refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego, wydłuża odstępy QT i QTc, bez zmiany depolaryzacji komór (bez istotnych zmian szerokości zespołów QRS). Wydłuża czas refrakcji przedsionków, komór i dodatkowej drogi przewodzenia (do przodu i wstecz).

Działanie hemodynamiczne

Ze względu na właściwości beta-adrenolityczne sotalol wykazuje działanie inotropowe ujemne. Jednakże jego właściwości klasy III wywołują działanie inotropowe dodatnie. Mimo że sotalol jest zazwyczaj dobrze tolerowany w odniesieniu do stanu hemodynamicznego, zaleca się ostrożność w przypadku zaburzeń czynności komór. Podobnie jak inni beta-adrenolityki, sotalol powoduje zmniejszenie zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2,5 do 4 godzin po podaniu doustnym, a stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym w ciągu 2 do 3 dni. Biodostępność jest większa niż 90% i wykazuje bardzo małą zmienność pomiędzy poszczególnymi osobami. Stężenie w osoczu wykazuje dobrą korelację z podaną dawką. Biodostępność zmniejsza się o około 20%, gdy produkt podawany jest wraz z posiłkiem (zwłaszcza z mlekiem i nabiałem).

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,2 do 2,4 l/kg. Wiązanie z białkami jest znikome, co ułatwia dyfuzję tkankową sotalolu. Przenikanie przez barierę krew-mózg jest niewielkie (stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym < 10% stężenia w osoczu).

Metabolizm

Sotalol nie jest metabolizowany.

Czas półtrwania w osoczu

10 do 20 godzin u osób z prawidłową czynnością nerek.

Eliminacja

Sotalol jest wydalany przez nerki. Około 80-90% podanej dawki jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej. Dostosowanie dawki jest konieczne w przypadku zaburzeń czynności nerek (patrz

punkt 4.2).

Wiek nie zmienia istotnie parametrów farmakokinetycznych, nawet jeśli na skutek pogorszenia czynności nerek u osób w podeszłym wieku zmniejsza się wydalanie, co powoduje zwiększenie kumulacji sotalolu.

Przenikanie przez łożysko

Sotalol przenika przez barierę łożyskową. Stosunek pomiędzy stężeniem we krwi pępowinowej a stężeniem we krwi matki wynosi 1,05/1.

Przenikanie do mleka jest duże. Stosunek stężenia w mleku matki i osoczu wynosi 5/1.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokryształiczna

Powidon (K-30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki produktu leczniczego Sotalol Aurovitas są dostępne w blistrach z folii PVC/Aluminium i białych, nieprzezroczystych, okrągłych butelkach z HDPE z białym nieprzezroczystym polipropylenowym zamknięciem, w tekturowym pudełku.

Blister (40 mg, 80 mg i 160 mg):

20, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.

Butelka z HDPE (tylko 40 mg i 80 mg):

30, 50, 60, 90, 100 i 500 (wyłącznie do dozowania dawki) tabletek.

Nie wszystkie wielkości muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

40 mg: 24445
80 mg: 24446
160 mg: 24447

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-12-12
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2023-12-08

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2024-10-16