

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Darob mite 80 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 80 mg sotalolklorida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Svaka tableta sadrži 26,75 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, konveksne tablete, bijele do gotovo bijele boje s utisnutim "80" na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Urez ne služi za podjelu u jednakе doze, već kako bi se razlomljena tableta lakše progutala.

4. Klinički podaci

4.1. Terapijske indikacije

- teške simptomatske ventrikulske tahikardije
- simptomatske supraventrikulske tahikardije koje zahtijevaju liječenje kao što su
 - profilaksa kronične fibrilacije atrija nakon električne kardioverzije
 - profilaksa paroksizmalne fibrilacije atrija

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prilagođavanje na Darob mite kod ventrikulskih poremećaja srčanog ritma zahtijeva brižan kardiološki nadzor i može se provesti samo uz postojanje opreme za hitnu kardiološku intervenciju te uz mogućnost stalnog nadzora bolesnika.

Za vrijeme liječenja treba u redovitim razmacima provoditi kontrolne pregledе (npr. svakih mjesec dana napraviti standardni EKG, odnosno svaka tri mjeseca 24-satni EKG i po potrebi EKG u opterećenju). U slučaju pogoršanja pojedinih parametara, primjerice produljenje QRS-kompleksa, odnosno QT-intervala za više od 25% ili PQ-intervala za više od 50%, odnosno produljenja QT-intervala na više od 500 ms ili kod povećanog broja nastupa ili težine poremećaja srčanog ritma treba procijeniti rizik nastavka terapije.

Teške simptomatske ventrikulske tahikardije

U početku uzimati 2 puta dnevno po 80 mg sotalolklorida. Kod nedovoljne učinkovitosti može se dnevna doza povećati na 3 puta po 80 mg sotalolklorida, sve do 2 puta po 160 mg sotalolklorida.

Kod aritmija koje ugrožavaju život može se kod nedovoljne učinkovitosti doza povećati na 480 mg sotalolklorida dnevno raspoređenih u dvije ili tri pojedinačne doze. Povećanje doze može uslijediti samo ako je potencijalna korist veća od povećanog rizika od mogućih teških nuspojava (posebno proaritmiska djelovanja).

Doza se smije povećati tek nakon minimalno 2-3 dana primanja terapije.

Prije početka liječenja sotalolom, prethodno uzimanje antiaritmika treba prekinuti ako kliničko stanje bolesnika to dopušta. Bolesnika treba pažljivo pratiti najmanje tijekom 2-4 poluvremena eliminacije. Nakon prestanka uzimanja amiodarona, liječenje se ne smije započeti dok QTc interval ne bude manji od 450 ms (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi). U bolesnika koji su primali intravenski lidokain liječenje je započelo bez uočenih nuspojava

Fibrilacija atrija

U početku uzimati 2 puta dnevno po 80 mg sotalolklorida. Kod nedovoljne učinkovitosti dnevna doza se može povećati na 3 puta dnevno po 80 mg sotalolklorida. Kod paroksizmalne fibrilacije atrija ova se doza ne smije prekoračiti.

Kod bolesnika s kroničnom fibrilacijom atrija se može, kod nedovoljne učinkovitosti, doza povećati na maksimalno 2 puta dnevno po 160 mg sotalolklorida.

Doza se smije povećati tek nakon minimalno 2-3 dana primanja terapije.

Preporučeno doziranje kod smanjene funkcije bubrega

Budući da kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega kod višestrukog davanja postoji opasnost od kumulacije, kod ovih bolesnika dozu treba prilagoditi bubrežnom klirensu vodeći računa o frekvenciji srca (ne ispod 50 otkucaja / min) i kliničkoj djelotvornosti.

Kod teške insuficijencije bubrega preporučuje se davanje sotalolklorida samo uz učestalu EKG-kontrolu kao i uz kontrolu koncentracije u serumu.

Ako je klirens kreatinina smanjen na vrijednosti od 10-30 ml/min (serumski kreatinin 2-5 mg/dl), dozu treba smanjiti za četvrtinu, za vrijednosti ispod 10 ml/min (serumski kreatinin >5 mg/dl) Darob mite se ne smije primijeniti uopće ili samo s oprezom (vidi tablicu u nastavku).

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza
>60	Uobičajena dnevna doza
30-60	Pola uobičajene dnevne doze
10-30	Četvrtina uobičajene dnevne doze
<10	Ne preporuča se korištenje ili se mora koristiti uz oprez

Bolesnici u stanju nakon infarkta miokarda ili kod vrlo ograničenog učinka srca zahtijevaju pri podešavanju doze antiaritmika osobito brižan nadzor. Za vrijeme liječenja treba u redovitim razmacima provoditi kontrolne pregledе.

Kod bolesnika s koronarnom bolešću srca i/ili s poremećajima srčanog ritma te nakon duže primjene, prekid terapije treba uslijediti postupno budući da bi nagli prekid mogao dovesti do pogoršanja bolesti.

Trajanje primjene određuje liječnik.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i učinkovitost sotalolklorida nije utvrđena u djece i adolescenata u dobi do 18 godina.

Stariji bolesnici

Kod liječenja starijih bolesnika treba voditi računa o mogućoj smanjenoj funkciji bubrega.

Način primjene

Tablete treba uzimati prije obroka, cijele s dosta tekućine (npr. 1 čaša vode).

Darob mite se ne smije uzimati uz obroke, jer se apsorpција djelatne tvari sotalolklorida iz želučano-crijevnog trakta uz istovremeno uzimanje hrane (posebno mljeka i mlječnih proizvoda) može smanjiti.

4.3. Kontraindikacije

Darob mite ne smije se primjenjivati kod:

- poznate preosjetljivosti na sotalolklorid i sulfonamide ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- kongestivnog zatajenja srca (NYHA IV); dekompenzirane insuficijencije srca
- akutnog srčanog infarkta
- šoka
- anestezija koja može dovesti do smanjenja minutnog volumena
- AV-bloka II. i III. stupnja,
- SA-bloka
- sindroma sinuatrijskog čvora
- bradikardije (< 50 otkucaja/min)
- zatajenja bubrega
- rizici faktora za *torsade de pointes* (primjerice ranije postojeće produljenje QT-intervala)
- hipokalijemije
- hipomagnезijemije
- hipotenzija
- kasnih stadija poremećaja periferne cirkulacije
- povijest opstruktivnih bolesti dišnih putova ili bronhalne astme
- metaboličke acidoze
- neliječenog feokromocitoma (vidjeti dio 4.4).

Intravenska primjena antagonista kalcija (verapamila ili diltiazema) ili drugih antiaritmika (primjerice dizopiramida) kod bolesnika koji se liječe sotalolkloridom kontraindicirana je (osim u intenzivnoj medicini).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poseban liječnički nadzor potreban je:

- kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (smanjenje doze, vidjeti dio 4.2.) serumski kreatinin i/ili razinu sotalolklorida treba redovito kontrolirati
- kod diabetes mellitusa s vrlo velikim oscilacijama vrijednosti šećera u krvi ili anamnezom spontane hipoglikemijeske faze; simptomi hipoglikemije (osobito tahikardija) mogu se prikriti. Za vrijeme liječenja sotalolkloridom treba kontrolirati razinu glukoze u krvi
- kod strogog gladovanja
- kod hipertireoze, adrenergički simptomi se mogu prikriti. Bolesnike sa sumnjom na tireotoksiku treba liječiti s oprezom kako bi se izbjegla hipertireoza uzrokovana iznenadnim prekidom liječenja beta blokatorima uključujući tireotoksičnu krizu.
- kod poremećaja periferne cirkulacije kao što su Raynaudov sindrom i intermitentne klaudikacije: može doći do pogoršanja tegoba ponajprije na početku liječenja
- kod bolesnika s feokromocitomom (vidjeti dio 4.3.). Sotalolklorid se smije davati tek nakon blokade α-receptora.

Proaritmije:

Često se javljaju proaritmjski učinci u vidu promjena ili pojačanja srčane aritmije, što može dovesti do teškog poremećaja srčane aktivnosti s mogućom posljedicom srčanog zastoja. Aritmogeni učinci mogu se pojavitи osobito u bolesnika s po život opasnim srčanim aritmijama i ograničenom funkcijom lijeve klijetke. Budući da sotalolklorid produljuje QT interval, mogu se pojavitи ventrikularne tahiaritmije (uključujući *Torsades de pointes*), osobito u slučaju predoziranja i posljedične izražene bradikardije.

Bolesnici nakon infarkta miokarda ili s lošom funkcijom ventrikula posebno su ugroženi s obzirom na moguće pogoršanje poremećaja srčanog ritma (proaritmije).

Najopasniji štetni učinak antiaritmika je pogoršanje već postojećih aritmija ili izazivanje novih aritmija.

Kod kombiniranog liječenja antiaritmnicima I. klase treba izbjegavati lijekove koji bi mogli proširiti QRS-kompleks (posebno supstancije slične kinidinu) jer može doći do prekomernog produljenja QT-intervala i izazivanja ventrikulskih aritmija. Isto tako treba, zbog mogućeg previelikog produljenja QT-intervala, izbjegavati istovremenu primjenu s drugim antiaritmnicima III. klase.

Tvari koje produljuju QT interval također mogu uzrokovati torsades de pointes, polimorfnu ventrikularnu tahikardiju povezanu s produljenjem QT intervala. Dosadašnje iskustvo pokazuje da je rizik od torsade de pointes povezan s produljenjem QT intervala, smanjenjem broja otkucaja srca, smanjenjem razine razine kalija i magnezija u plazmi (npr. kao posljedica primjene diuretika) i s istodobnom primjenom sotalola i drugih lijekova kao što su antidepresivi i antiaritmici klase I koji su povezani s *torsade de pointes*.

Čini se da su žene izložene povećanom riziku od razvoja torsades de pointes. EKG snimke neposredno prije ili nakon epizode obično pokazuju značajno produljen QT interval i značajno produljen QTc interval. U kliničkim ispitivanjima, liječenje sotalolom općenito nije započeto u bolesnika čiji je QTc interval prije liječenja bio veći od 450 ms. Dozu treba vrlo oprezno povećavati u bolesnika s produljenim QT intervalom.

Teške proaritmije (trajna ventrikularna tahikardija ili ventrikularna fibrilacija ili torsades de pointes) obično ovise o dozi i obično se javljaju ubrzo nakon početka terapije ili nakon povećanja doze. Iako je većina epizoda *torsades de pointes* prolazna ili prisutna sa simptomima (npr. sinkopa), može napredovati do ventrikularne fibrilacije.

U kliničkim ispitivanjima, 4,3% od 3257 bolesnika s aritmijama imalo je nove ili pogoršane ventrikularne aritmije, uključujući dugotrajnu ventrikularnu tahikardiju (približno 1%) i *torsades de pointes* (2,4%). Osim toga, smrt približno 1% svih bolesnika vjerojatno je povezana s primjenom lijeka. U bolesnika s drugim, manje ozbiljnim ventrikularnim ili supraventrikularnim aritmijama, incidencija torsades de pointes bila je 1%, odnosno 1,4%.

Učestalost (%) teških proaritmija ovisno dozi u bolesnika s ventrikularnom tahikardijom ili ventrikularnom fibrilacijom		
Dnevna doza	Učestalost (%) teških proaritmija	Broj bolesnika
1 - 80	0	0/72
161 - 320	0,5 %	4/838
161 - 320	1,8 %	17/960
321 - 480	4,5 %	21/471
481 - 640	4,6 %	15/327
>640	6,8 %	7/103

Ostali čimbenici rizika za *torsades de pointes* bili su izrazito produljenje QTc intervala i povijest kardiomegalije i kongestivnog zatajenja srca. Bolesnici s dugotrajnom ventrikularnom tahikardijom i poviješću kongestivnog zatajenja srca imali su najveći rizik od ozbiljne proaritmije (7%). Proaritmije se ne smiju očekivati samo na početku terapije, već i kod povećanja doze. Nuspojave se obično javljaju unutar 7 dana od početka terapije ili povećanja doze. Početna doza od 80 mg dva puta dnevno i postupno povećanje doze smanjuje rizik od proaritmija. Sotalol treba primjenjivati s oprezom ako je QTc veći od 500 ms; ako se QT interval produži preko 550 ms, potrebno je ozbiljno razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije. Zbog brojnih rizika povezanih s *torsades de pointes*, liječenje treba provoditi s oprezom, bez obzira na QTc interval.

Psorijaza:

Lijekovi sa svojstvima koja blokiraju beta-receptore mogu u pojedinim slučajevima izazvati psorijazu, pogoršati simptome ove bolesti ili dovesti do egzantema u obliku psorijaze.

Prinzmetalova angina:

Lijekovi s učinkom blokiranja beta-adrenoreceptora, uključujući sotalol, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s Prinzmetalovom anginom zbog povećanog rizika od angine pektoris.

Anafilaksija:

Sotalolklorid može zbog svojih svojstava blokiranja beta-receptora povećati osjetljivost na alergene i povećati težinu anafilaktičkih reakcija. Zbog toga kod bolesnika s teškim reakcijama preosjetljivosti u anamnezi te kod bolesnika kod kojih se provodi terapija desenzibilizacije, može doći do prekomjernih anafilaktičkih reakcija. Ovi pacijenti možda neće reagirati na standardnu dozu epinefrina koja se koristi za liječenje alergijskih reakcija.

Nagli prekid liječenja:

Preosjetljivost na kateholamine opažena je u bolesnika koji su prekinuli terapiju beta-blokatorima. Zabilježeni su povremeni slučajevi egzacerbacije angine pektoris, aritmija, a u nekim slučajevima i infarkta miokarda nakon naglog prekida terapije beta-blokatorima. Bolesnike je potrebno pažljivo nadgledati tijekom ukidanja terapije sotalolkloridom, a posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima koji boluju od ishemične bolesti srca. Ako je moguće, dozu treba postupno smanjivati tijekom jednog do dva tjedna. Budući da je bolest koronarnih arterija česta i može biti neprepoznata u bolesnika koji primaju sotalol, nagli prekid u bolesnika s aritmijama može razotkriti latentnu koronarnu insuficijenciju.

Kongestivno zatajenje srca:

Beta blokatori mogu dodatno oslabiti kontraktilnost miokarda i dovesti do ozbiljnog zatajenja srca. Potreban je oprez pri započinjanju liječenja bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (npr. ACE inhibitorima, diureticima i digitalisom itd.). Indicirana je niska početna doza i oprezno povećanje doza.

Promjene u ravnoteži elektrolita:

Sotalolklorid se ne smije koristiti u bolesnika s hipokalemijom ili hipomagnezijemijom prije uspostavljanja ravnotežnog stanja, budući da ta stanja povećavaju duljinu QT intervala i mogu povećati rizik od Torsade de pointes. Kod jakog ili perzistirajućeg proljeva ili istovremenog davanja lijekova koji mogu dovesti do gubitka magnezija i/ili kalija treba kontrolirati razinu elektrolita i acidobaznu ravnotežu.

Promjene u elektrokardiogramu:

Značajno produljenje QT intervala >550 ms može ukazivati na toksičnosti i treba ga izbjegavati. Sinusna bradikardija (srčani ritam < 50 otkucaja u minuti) primjećena je u 13% svih bolesnika u kliničkom ispitivanju liječenih sotalolkloridom. Sama bradikardija povećava rizik od Torsade de pointes. Sinusna pauza, sinusni arest i disfunkcija sinusnog čvora javili su se u manje od 1% svih pacijenata. Učestalost AV bloka II ili III stupnja je približno 1%.

Određivanje metanefrina:

Zbog prisutnosti sotalolklorida u urinu fotometrijsko određivanje metanefrina može dovesti do lažno povišenih vrijednosti. Kod bolesnika koji se liječe sa sotalolkloridom i kod kojih se sumnja na feokromocitom, trebalo bi urin pregledati pomoću HPLC-a s ekstrakcijom krute faze.

Anestezija:

Kao i kod ostalih beta-blokatora, sotalolklorid se treba pažljivo primjenjivati kod bolesnika koji će biti podvrgnuti kirurškom zahvatu i primjeni anestetika.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i učinkovitost sotalolklorida nije utvrđena u djece i adolescenata u dobi do 18 godina.

Darob mite sadrži laktuzu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Darob mite sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tabletu, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Blokatori kalcijevih kanala:

Kod istovremenog uzimanja sotalolklorida i antagonista kalcija (verapamila ili diltiazema) ili drugih antiaritmika (primjerice dizopiramida) može doći do povećanog pada krvnog tlaka, a kao posljedica aditivnog djelovanja na sinuatrijski (SA) i AV-čvor, dolazi do bradikardnih poremećaja srčanog ritma i do atrioventrikulskih poremećaja provođenja visokog stupnja.

Intravenska primjena antagonista kalcija tipa verapamila ili diltiazema ili pak drugih antiaritmika (primjerice dizopiramida) kontraindicirana je kod pacijenata koji se liječe sotalolkloridom (osim u intenzivnoj medicini).

Antiaritmici:

U kombiniranom liječenju antiaritmima klase I. (posebno lijekovima sličnima kinidinu) i drugim antiaritmima klase III. postoji opasnost od prekomjernog produljenja QT-intervala povezanog s povećanim rizikom od pojave ventrikulskih aritmija. Kako bi se izbjeglo prekomjerno produljenje QT-intervala treba izbjegavati i primjenu drugih antiaritmika III. klase.

Istovremena primjena sotalolklorida i drugih lijekova sa svojtvima koji blokiraju beta-receptore može dovesti do zbirnih djelovanja klase II. (sniženje krvnog tlaka i frekvencije srca).

Negativno inotropna djelovanja sotalolklorida i narkotika odnosno antiaritmika mogu se zbrajati.

Lijekovi koji mogu produljiti QT-interval:

Sotalolklorid treba davati s oprezom kod istovremene primjene s lijekovima koji mogu produljiti QT-interval:

- antiaritimici klase I (kinidin, dizopiramid, prokainamid, ajmalin)), klase Ic (flekainid, cibenzen), klase III (amiodaron, azimilid, dofetilid, dronedaron, ibutilid)
- antidepresivi: SSRI (citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin), triciklički (klomipramin, amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin), tetraciklički (maprotilin),
- antipsihotici: fenotiazini (mezoridazin, tioridazin, levomepromazin, klorpromazin), butirofenoni (haloperidol, droperidol, fluvoksamin) i drugi (pimozid, sultoprid, amisulprid, sertindol)

- antibiotici: fluorokinoloni (ciprofloksacin, moksifloksacin, gatifloksacin, levofloksacin, sparfloksacin) i makrolidi (azitromicin, klaritromicin, eritromicin, roksitromicin)
- antimalarići: halofantrin, klorokin, artenimol
- antihistaminici: famotidin, terfenadin, prometazin, difenhidramin, astemizol,
- inhibitori protein kinaze: vandetanib, sunitinib, sorafenib
- antiemetici: cisaprid, domperidon, ondansetron
- Ostalo: arsenov trioksid, donepezil, propofol, trazodon, hidrokodon, metadon, bepridil, probukol, ranolazin, hidroksizin, flukonazol, papaverin, anagrelid, terodilin

Negativno kronotropna i negativno dromotropna djelovanja sotalolklorida mogu se pojačati kod istovremene primjene rezerpina, klonidina, alfa-metildope, guanfacina i glikozida koji djeluju na srce. Bolesnike treba pomno pratiti zbog znakova hipotenzije i/ili izražene bradikardije, jer to može dovesti do sinkope.

Kod istovremene primjene sotalolklorida i noradrenalina ili MAO-inhibitora kao i nakon naglo prekinutog istovremenog davanja klonidina krvni tlak može prekomjerno porasti.

Kod istovremene primjene sotalolklorida i tricikličkih antidepresiva, barbiturata, fenotijazina, narkotika i opoida te antihipertenziva, diuretika i vazodilatatora može doći do jačeg sniženja krvnog tlaka.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu tricikličkih antidepresiva ili alkohola i sotalolklorida zbog mogućeg lakšeg izazivanja ventrikulskih aritmija (opisani su pojedinačni slučajevi).

Digoksin:

Jednokratna ili ponovljena primjena sotalolklorida nema značajan učinak na razine digoksina u serumu. Proaritmije su se javljale češće u bolesnika liječenih digoksinom uz sotalolklorid; međutim to može biti povezano s prisutnošću kongestivnog zatajenja srca, poznatog faktora rizika za proaritmije u bolesnika liječenih digoksinom.

Inhibitori protonске pumpe:

Hipomagnezijemija se može pojaviti pri istodobnoj primjeni sotalolhidroklorida i inhibitora protonске pumpe kao što su omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol ili esomeprazol, što može dovesti do povećanja rizika od *torsades de pointes*.

Agonisti beta-2-receptora:

Kod istovremene primjene agonista beta-2-receptora, primjerice salbutamola, terbutalina i izoprenalina te sotalolklorida može doći do potrebe povišenja doze agonista beta-2-receptora.

Neuromuskularni blokatori:

Neuromuskularna blokada tubokurarinom može se inhibiranjem beta-receptora pojačati.

Inzulin i oralni antidijabetici:

Kod istovremene primjene sotalolklorida i inzulina ili oralnih antidijabetika može se – posebno uz istovremeno fizičko opterećenje – izazvati hipoglikemija, a njezini simptomi mogu ostati prikriveni.

Poremećaji elektrolita:

Kod istovremenog davanja diuretika koji ne štede kalij (npr. furosemida, hidroklorotiazida) ili drugih lijekova koji dovode do gubitka kalija ili magnezija postoji povećana opasnost od pojave hipokaliemijom induciranih poremećaja srčanog ritma.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sotalolklorid se za vrijeme trudnoće smije primijeniti samo nakon stroge ocjene rizika i koristi jer ne postoji dovoljno iskustava o primjeni kod trudnica.

Lijek prolazi kroz placentu i stvara kod fetusa farmakološki djelotvornu koncentraciju, tako da kod fetusa odnosno novorođenčadi treba računati s bradikardijom, hipotonijom i hipoglikemijom. Zbog toga treba liječenje završiti 48 – 72 sata prije izračunatog termina poroda. Kod novorođenčadi treba određeno vrijeme nakon rođenja strogo pratiti pojavu znakova beta-blokade.

Dojenje

Sotalolklorid se akumulira u majčino mlijeko pri čemu se postiže razina djelatne tvari koja je 3 – 5 puta viša od razine u plazmi majke. Liječenje sotalolkloridom ne preporučuje se za vrijeme trudnoće. Ako se za vrijeme liječenja sotalolkloridom doji, potrebno je kod dojenčadi pratiti znakove beta-blokade.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduksijsko-toksični potencijal (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Kod primjene u skladu s uputama ovaj lijek može promijeniti sposobnost reagiranja i štetno utjecati na sposobnost aktivnog sudjelovanja u prometu, na sposobnost upravljanja strojevima ili na rad bez sigurnog oslonca. To u pojačanoj mjeri vrijedi za početak liječenja, povišenje doze i promjene preparata te pri zajedničkom djelovanju s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Većina pacijenata dobro podnosi sotalol; nuspojave koje se najčešće javljaju posljedica su blokirajućih svojstava beta blokatora. Nuspojave su obično prolazne i rijetko zahtijevaju kratkotrajni ili potpuni prekid liječenja. To se odnosi na otežano disanje, umor, vrtoglavicu, glavobolju, vrućicu, pretjeranu bradikardiju i/ili hipotenziju. Ove nuspojave obično nestaju nakon smanjenja doze. Najvažnije nuspojave su posljedica proaritmije, uključujući *torsades de pointes*.

Nuspojave su prema učestalosti pojavljivanja razvrstane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka), uključujući izolirane prijave.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	Trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Hipoglikemija, povišenje ukupnog kolesterola i triglicerida, smanjenje HDL-kolesterola
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksiozna stanja, stanja konfuzije, poremećaji spavanja, oscilacije raspoloženja, smetnje potencije, halucinacije, intenzivnije sanjanje, depresivna raspoloženja, astenija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica vrtoglavica, umor, omamlijenost, glavobolja, parestezije, sinkopa, presinkopna stanja, poremećaji okusa, osjećaj hladnoće udova, astenija
Poremećaji oka	Često	Smetnje vida

	Manje često	Konjuktivitis
	Vrlo rijetko	Keratokonjuktivitis, smanjeno suzenje očiju (paziti pri nošenju kontaktnih leća!)
Poremećaji uha i labirinta	Često	Oštećenje sluha, tinnitus, vertigo
Srčani i krvožilni poremećaji	Često	<i>Torsades de pointes</i> , aritmije, bolovi u prsim, neželjeno sniženje krvnog tlaka, pojačana insuficijencija srca, bradikardija, palpitacija, anomalije EKG-a, smetnje AV-provođenja, edemi, hipertenzija
	Vrlo rijetko	Pojačani napadi angine pektoris i poremećaji periferne cirkulacije (Raynaudov sindrom)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Dispneja
	Manje često	Kod bolesnika s opstrukcijskim poremećajima ventilacije može doći do dispneje
	Vrlo rijetko	Alergijski bronhitis s fibrozom
	Nepoznato	Bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	Često	Bolovi u trbušu, mučnina, povraćanje, dijareja, dispepsija, flatulencija, suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Crvenilo, svrbež, egzantemi
	Manje često	Lijekovi sa svojstvima blokiranja beta-receptora mogu u vrlo rijetkim slučajevima izazvati psorijazu, pogoršati simptome ove bolesti ili dovesti do egzantema u obliku psorijaze
	Nepoznato	Hiperhidroza; alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Miospazmi odnosno mišićna slabost
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Seksualna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Povišena temperatura, bol u prsim, edem, umor, astenija

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomatika intoksikacije sotalolkloridom ovisi posebno o početnom kardijalnom stanju (funkcija levog ventrikula, poremećaji srčanog ritma). Kod izražene insuficijencije srca, već niske doze mogu dovesti do pogoršanja kardijalnog stanja.

Klinička slika pokazuje ovisno o jačini intoksikacije (2 g do 16 g smatra se masivnim predoziranjem), uglavnom kardiovaskularne simptome te simptome središnjeg živčanog sustava kao što su umor, nesvjestica, proširenje zjenica, povremeni i opći napadi grčeva (uključujući hipoglikemijske napadaje grčeva), hipotenzija, hipoglikemija, bradikardija sve do asistolije (u EKG-u često postoje heterotopni poremećaji srčanog ritma), dekompenzirana insuficijencija srca ali i atipične ventrikulske tahikardiјe (*torsade de pointes*) te simptomi kardiovaskularnog šoka.

Kod predoziranja sotalolhidrokloridom rijetko je došlo do smrtnih slučajeva.

Mjere liječenja Uz opće mjere eliminacije primarne djelatne tvari, potrebno je pratiti i po potrebi korigirati vitalne parametre u uvjetima intenzivne njege.

Preporučuju se sljedeće mjere liječenja:

- Bradikardija: atropin 1 do 2 mg IV kao bolus, neka druga antikolinergička tvar; beta-adrenergički agonisti ili transvenska ugradnja elektrostimulatora srca.
- Atrioventrikularni blok (2. ili 3. stupnja): elektrostimulacija (transvenska ugradnja elektrostimulatora srca).
- Hipotenzija: beta simpatomimetici ovisno o tjelesnoj težini i učinku: dopamin, dobutamin, izoprenalin, orciprenalin; adrenalin (epinefrin) može biti korisniji od izoproterenola ili norepinefrina, ovisno o okolnostima.
- Glukagon: inicijalno 1-10 mg IV, zatim 2-2,5 mg na sat kao kontinuirana infuzija.
- Bronhospazam: aminofilin ili beta2-stimulirajući aerosol
- *torsades de pointes*: elektrokardioverzija, transvenska ugradnja elektrostimulatora; epinefrin i/ili magnezijev sulfat.

Kod bradikardijske otporne na farmakoterapiju, potrebno je provesti privremenu terapiju elektrostimulatorom srca.

Sotalolklorid se može eliminirati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Mehanizam djelovanja

D, L-sotalolklorid je hidrofilni antiaritmik III. klase s izraženom blokadom beta-receptora.

Farmakodinamički učinci

Antiaritmjsko djelovanje III. klase zasniva se na akutnom produljenju terminalne faze monofaznog akcijskog potencijala bez utjecanja na brzinu provođenja. Apsolutno refraktorno vrijeme se produljuje. Ovaj elektrofiziološki mehanizam djelovanja povezan je na lijevo rotirajući kao i na desno rotirajući izomer te se pokazuje u pretklijetki, u AV-čvoru, u akcesorskim snopovima i na ventrikulu.

Blokada beta-receptora bez intrinzičke simpatomimetičke aktivnosti, vezana na lijevo rotirajući izomer, proteže se istom jačinom na beta-1 i beta 2-receptore. Djelatna tvar ovisno o visini tonusa simpatikusa snižava frekvenciju i snagu kontrakcije srca, brzinu AV-provođenja i aktivnost renina u plazmi. Inhibiranjem beta-2-receptora može utjecati na povišenje tonusa glatke muskulature.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

75 – 90% sotalolklorida se resorbira iz želučano-crijevnog trakta. Zbog nepostojanja učinka prvog prolaza apsolutna bioraspoloživost iznosi 75-90%. Maksimalne razine u plazmi postižu se kod oralne primjene nakon 2 do 3 sata.

Distribucija

Volumen raspodjele iznosi 1,6-2,4 l/kg, a vezanje bjelančevina u plazmi 0%. Do sada nisu otkriveni farmakološki aktivni metaboliti.

Biotransformacija

Vrijeme poluživota u plazmi iznosi oko 15 sati, ali kod terminalne insuficijencije bubrega može se povećati na 42 sata.

Eliminacija

Sotalolklorid se eliminira isključivo preko bubrega. Bubrežni klirens iznosi 120 ml/min i odgovara ukupnom tjelesnom klirensu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci na bazi uobičajenih ispitivanja farmakološke neškodljivosti, kronične toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti ne pokazuju nikakav posebni rizik za ljude.

Reprodukcijsko-toksikološka ispitivanja na štakorima i kunićima ne upućuju na teratogena djelovanja sotalolklorida. U doziranjima koja su se kretala iznad doze u humanoj primjeni pojavili su se embrietalni učinci kod štakora i kunića kao i smanjena porođajna težina, promijenjene gustoće receptora u mozgu te promjene ponašanja kod štakora.

6. Farmaceutski podaci

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hidroksipropilceluloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat
kukuruzni škrob

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilnosti dosad nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 50 (5x10) tableta u PVC/Al i/ili PP/Al blister pakiranju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Sav neiskorišten liječnik ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-568089214

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. srpnja 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. prosinac 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. ožujka 2023.