

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ****SOTALEX (Sotalol Hydrochloride) tabl 80mg & 160mg****СОТАЛЕКС****2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Активно вещество:

1 таблетка съдържа 80mg или 160 mg Sotalol Hydrochloride.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

таблетки за перорално приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Sotalex®(Sotalol HCl) представлява бета-адренорецепторен блокер с допълнителни Vaughan Williams Клас III антиаритмични свойства.

Sotalex® се използва за овладяване на:

Аритмии:

Таблетките за предназначени за:

- лечение на животозастрашаващи вентрикуларни тахиаритмии;
- лечение на симптоматични затихващи вентрикуларни тахиаритмии и симптоматични смущения във вентрикуларните съкращения;
- профилактика на пароксизмална атриална тахикардия , пароксизмално предсърдно мъждене и трептене, пароксизмална А-V възлова “re-entrant” тахикардия , пароксизмална А-V възлова “re-entrant” тахикардия свързана с допълнителния път и пароксизмална суправентрикуларна постоперативна тахикардия (след сърдечна операция);
- поддържане на нормален синусов ритъм следващ конверсия на атриално мъждене или атриално трептене;



- аритмии, причинени от циркулиращи в излишък катехоламини и такива, дължащи се на повишена чувствителност към катехоламините.

Не са открити антиаритмични средства, намаляващи опасността от внезапна смърт при пациенти със суправентрикуларни или асимптоматични вентрикуларни аритмии. Тъй като повечето антиаритмични средства имат способност да причиняват проаритмии или да увеличават размера на внезапната смъртност, лекарите трябва внимателно да обмислят рисковете и ползата от антиаритмична терапия при тези болни.

Ангина пекторис: Sotalex® намалява броя и остротата на ангинозните атаки и увеличава издръжливостта на натоварване на сърцето. Той може да се използва при всички случаи на ангина пекторис, включително и при тежки и упорити ангини.

Постмиокарден инфаркт: Препаратът, приложен от 5 до 14 дни след тежък прекаран инфаркт на миокарда предизвиква значително намаляване на реинфарктната честота и тенденция към намаляване на смъртността през първата година след инфаркта (вж. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ-Близък ИМ).

Хипертония: Препаратът предизвиква постепенно понижаване на кръвното налягане, както в хоризонтално, така и във вертикално положение. Той осигурява достатъчен 24-часов контрол върху кръвното налягане на хипертоници при режим с еднократна дневна доза.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Начинът на приложение се определя от показанията. Препаратът се прилага перорално в случай на: хипертония, ангина пекторис, аритмии и пост-миокарден инфаркт.

За предпочитане е пероралната форма да се приема 1-2 часа преди ядене.

ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ СПОРЕД ПОКАЗАНИЯТА:

А. Аритмия

Подобно на останалите антиаритмици, соталол хидрохлорид трябва да бъде инициран и дозите да се увеличават плавно, така че да е възможно контролиране на сърдечната дейност. Дозата трябва да бъде индивидуално определена за всеки пациент.



на базата на терапевтичния отговор и поносимост. Проаритмични реакции могат да настъпят не само при започване на терапията, но и с всяко въвеждане на по-висока доза. Към оралната доза трябва да се привикне постепенно с интервал от 2-3 дни между дозовото нарастване, за да се достигне стабилно състояние и да се позволи контролиране на QT интервала.

Прилагането на постепенно увеличаващи се дози би помогнало да се избегне използването на дози, по-високи от необходимите. Препоръчителната първоначална схема за орално приложение е 160 mg дневна доза, с два приема с интервал приблизително от 12 часа. Тази доза може да бъде увеличена, ако е необходимо, след подходящ анализ, на 240 mg или 320 mg на ден. При повечето пациенти, терапевтичният отговор се получава при обща дневна доза от 160-320mg дневно, приета на две отделни дози. Някои пациенти с животозастрашаваща вентрикуларна аритмия може да изискват високи дози като 480-640 mg на ден, обаче, тези дози могат да бъдат предписани само, когато ползата от лекарството има превес над увеличения риск от нежелани реакции, в частност проаритмии.

Поради дългия полуживот на елиминиране, дозировка по-голяма от BID-режима обикновено не е необходима.

БЕЛЕЖКА: Преди започване на терапията с лекарствения продукт, влиянието на предишни антиаритмични средства трябва напълно да бъде изключено при внимателен мониторинг за период минимум 2 до 4 елиминационни полуживота на препарата, ако клиничните условия за пациента позволяват. След приключване на лечението с амиодарон, соталол хидрохлорид таблетки не трябва да се прилага, докато QTc интервала не стане по-малко от 450 msec (вж. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ). При някои пациенти получаващи интравенозен лидокаин е било инициирано лечение без болезнен ефект.

В. Ангина пекторис, хипертония, постмиокарден инфаркт:

Започването на лечението в болнично заведение се препоръчва при пациенти с кардиомиопатия или некомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Първоначална доза: 160 mg дневно на един или два приема.

След първата седмица дозата може да се увеличи, ако е необходимо, с 80 mg дневно, прието през малки интервали. Бързината, с която тези дози трябва да растат зависи от поносимостта, измерена в частност като степен на индуцирана брадикардия и на клиничен отговор. В резултат на относително дългия полуживот на лекарството



при повечето пациенти Sotalex® е ефективен, когато се прилага веднъж дневно и по-голяма доза не е необходима.

Дозови граници: 160-320 mg дневно.

Когато се използва в комбинация с други антихипертензивни средства, соталол таблетки може да се приема в увеличаващи се дози, докато дозата на съпътстващите антихипертензивни средства се редуцира. Когато другите средства напълно се заменят със Sotalex® техните дози постепенно се редуцират до започването на терапията със соталол (след прилагане на първоначалната доза за определения период) и неговата доза постепенно започва да се увеличава (вж. Лекарствени взаимодействия).

ДОЗИРОВКА ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ:

Тъй като соталол хидрохлорид се екскретира предимно с урината и неговия полуживот на елиминиране е удължен при пациенти с бъбречна недостатъчност, дозата трябва да се редуцира, когато серумният креатинин е по-висок от 120 $\mu\text{mol/l}$ по следната таблица:

<u>Серумен креатинин</u>		<u>Препоръчителна доза</u>
<u>$\mu\text{mol/l}$</u>	<u>mg/dl</u>	
<120	<1.2	Обичайната доза
120-200	1.2 - <2.3	3/4 от обичайната доза
200-300	2.3 - <3.4	1/2 от обичайната доза
300-500	3.4 - <5.7	1/4 от обичайната доза

Sotalex® трябва да се избягва или да се прилага внимателно при пациенти със силно понижена бъбречна функция (креатининов клирънс <10ml/min).

ЗА СТРАНИ, В КОИТО СЕ ПРЕДПОЧИТА ДА СЕ ИЗПОЛЗВАТ ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИТЕ ДОЗИ БАЗИРАНИ НА "КРЕАТИНИНОВ КЛИРЪНС" СХЕМАТА МОЖЕ ДА СЕ ЗАМЕНИ СЪС СЛЕДНАТА ТАБЛИЦА:

<u>Креатининов клирънс</u>	<u>Препоръчителна доза</u>
<u>ml/min</u>	
<60	Обичайната доза
30-60	1/2 от обичайната доза
10-30	1/4 от обичайната доза
<10	избягване или използване с внимание

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Sotalex® е противопоказан при болни с:



1. Бронхиална астма или хронично обструктивно заболяване на дихателните пътища;
2. Установена свръхчувствителност към препаратите;
3. Кардиогенен шок;
4. Анестезия, предизвикваща миокардно смущение;
5. Симптоматична синусова брадикардия;
6. Болестен синусов синдром, AV сърдечен блок от II-ра и III-та степен, освен ако не съществува работещ пейсмейкър;
7. Некомпенсирана сърдечна недостатъчност;
8. Бъбречна недостатъчност;
9. Вродено или придобито удължаване на QT времето (QT синдром);

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Проаритмия

Пост-маркетингов опит (резултати, получени от практиката): Като най-опасен страничен ефект на противоаритмийните средства се явява влошаване на вече съществуващите аритмии или провокиране на нови. Препаратите, които водят до удължаване на QT-интервала могат да предизвикат “torsades de pointes”, полиморфна вентрикуларна тахикардия, свързана с удължаването на QT-интервала. Досегашният опит сочи, че рискът от “torsades de pointes” е свързан с удължаването на QT-времето, намаляването на сърдечната честота, снижаване нивото на серумния калий и магнезий (като следствие от употребата на диуретици), високи плазмени концентрации на медикамента (следствие от предозиране или бъбречна недостатъчност) и с едновременната употреба на соталол и други медикаменти като антидепресанти и антиаритмични средства клас I. При жените съществува по-голям риск от развитие на “torsades de pointes”. ЕКГ мониторинг предшестващ или следващ епизодите обикновено показва значително увеличение на QT или QTc времената.

В клиничните изследвания препаратът, в повечето случаи, не е бил прилаган при пациенти, чиито QTc интервал преди започване на лечението е надвишавал 450 msec. Препаратът трябва да се дозира много внимателно за болни с удължено QT време. Нежеланият ефект “torsades de pointes” е дозо-зависим и обикновено настъпва рано след започване на терапията или след повишаване на дозата и приключва спонтанно.



при болшинството от пациентите. Въпреки, че повечето от фазите на това състояние са индивидуално-ограничени или свързани с определени симптоми (такива като припадъци), те могат да се развият до вентрикуларно мъждене.

Клинични изследвания за аритмия: При клинични изпитания 4.3% от общо 3257 пациенти с аритмия претърпяха нова или влошаване на съществуващата вентрикуларна аритмия, включително и незатихваща вентрикуларна тахикардия (приблизително 1%), както и “torsades de pointes” (2.4%) . Допълнително, може да се отбележи, че при около 1% от болните смъртните случаи са медикаментозно зависими. При пациенти с други по-леки вентрикуларни и суправентрикуларни аритмии проявата на “torsades de pointes” беше респективно 1% и 1.4%.

Тежки проаритмични прояви, включително и “torsades de pointes” се оказаха доза-зависими както е посочено по-долу:

**Процент на заболяемост от тежки проаритмии*
от доза за пациенти с незатихваща VT/VF**

<u>Дневна доза(mg)</u>	<u>Процент на заболели от проаритмия*</u>	<u>Брой пациенти (n)</u>
1 - 80	0%	(0 / 72)
81 – 160	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)

* “torsades de pointes” или нова аритмия VT/VF.

Други рискови фактори за поява на “torsades de pointes” са прекомерното удължаване на QTc времето и наличие на кардиомегалия или некомпенсирана сърдечна недостатъчност. При пациенти с вентрикуларна тахикардия и некомпенсирана сърдечна недостатъчност съществува най-голям риск от тежка проаритмия (7%) проаритмия трябва да бъдат предвиждани не само при започване на лечение, но и



при всяко привикване към по-висока доза. Наблюдава се тенденция тези прояви да възникват през първите 7 дни от започването на терапията или при увеличаване на дозата. Започването на лечението с 80 mg BID (базова иницираща доза) и постепенно по-нататъшно увеличаване на дозата намалява рискът от проаритмия (вж. ДОЗИРОВКА И ПРИЛОЖЕНИЕ). Медикаментът трябва да се прилага внимателно при лечението, ако QTc интервала е по-голям от 500 msec и трябва да бъдат взети сериозни мерки за намаляване на дозата или прекратяване на лечението в случай, че QT интервала надвишава 550 msec. Трябва да се подходи внимателно, независимо от QTc интервала, поради многообразните рискови фактори свързани с “torsades de pointes”.

Внезапно прекратяване на лечението: Наблюдава се свръхчувствителност към катехоламините при пациенти, на които е прекратена терапията с бета-блокери. Докладвани са отделни случаи на изостряне на ангина пекторис, аритмии и в някои случаи, инфаркт на миокарда след внезапно прекратяване на терапията с бета-блокери. Затова е разумно при спиране на продължително лечение с медикамента, особено при пациенти с исхемична болест, внимателно да се извърши контролен преглед на болния. По възможност дозата трябва постепенно да се намалява в рамките на една до две седмици. Тък като заболяването на коронарната артерия е често срещано явление и може да не бъде разпознато при пациенти, приемащи соталол хидрохлорид, внезапното прекратяване на лечението на пациенти с аритмия може да отключи латентната коронарна недостатъчност.

Некомпенсирана сърдечна недостатъчност: Бета-блокадата по-нататък може да подтисне миокардната съкратителна способност и бързо да предизвика по-остра сърдечна недостатъчност. Препоръчва се внимателно инициране на лечението при пациенти с ляво-вентрикуларна дисфункция, лекувана чрез терапия с АСЕ-инхибитори, диуретици, дигиталис и др.; подходяща е ниска иницираща доза и внимателно дозиране по време на лечението.

Инфаркт на миокарда (MI): При постинфарктни пациенти с намалена ляво-вентрикуларна функция трябва да се направи внимателен анализ на съотношението полза-риск. Внимателен преглед и съобразяването на дозата трябва на се извършват особено критично при започването на лечението и провеждане на самата терапия.



Нежеланите (отрицателни) резултати, получени при клиничните изпитания на антиаритмични средства (като значително увеличаване на смъртността) показват, че препаратът трябва да бъде избягван при пациенти с лявовентрикуларни смущения (40%) без сериозни вентрикуларни аритмии.

В широко контролиран опит върху пациенти с неотдавнашен инфаркт на миокарда, но без сърдечна недостатъчност и не непременно с вентрикуларни аритмии, лечението със соталол таблетки беше свързано със статистически несъществено рисково намаляване на смъртността в сравнение с плацебо групата (18%). При това пост-инфарктно изследване, при което се използва фиксирана еднократна дневна доза от 320 mg и в друго случайно изпитание върху високо-рискови постинфарктни пациенти с лявовентрикуларни смущения (40%) се предполага за ексцеса на ранната внезапна смъртност.

Електролитни нарушения: Медикаментът не трябва да се използва при болни с хипокалемия или хипомагнезия преди коригиране на дисбаланса; тези състояния могат да агравират степента на QT увеличението и да повишат опасността от “torsades de pointes”. Специално внимание трябва да бъде отделено на електролитния и киселинно-алкален баланс при пациенти със силна или продължителна диария или такива, приемащи лекарства, изчерпващи магнезия и/или калия в организма.

Електрокардиографски промени: Излишното удължаване на QT интервала >550 msec може да бъде белег на токсичност и трябва да се избегне. При клинични изпитания е установено, че настъпва синусова брадикардия (забавен пулс под 50 удъра в минута) с честота 13% при пациенти с аритмия получавали соталол HCl. От своя страна брадикардията увеличава риска от “torsades de pointes”. При по-малко от 1% от пациентите се наблюдава синус пауза, синусов арест и дисфункция на синусовия възел. Обхвата на AV-блок от II-ра и III-та степен е приблизително 1%.

Анафилаксия: Пациенти, при които се наблюдават анафилактични реакции към различни алергени могат да покажат по-остра реакция при повторен контакт с алергена, докато приемат бета-рецепторни блокери. Такива пациенти могат да бъдат нечувствителни към обичайните дози епинефрин, използван за лечение на алергии.



ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Анестезия: Препоръчва се внимателно приложение на бета-адренорецепторни блокери, включително и соталол, при пациенти, на които им предстои операция, във връзка с анестетиците, които причиняват миокардни смущения (т.к. циклопропан или трихлороетилен).

Диабет мелитус: При пациенти, страдащи от диабет (особено лабилна форма) или такива, с фази на спонтанна хипогликемия, препаратът трябва да се приема внимателно, тъй като бета-блокадата може да маскира някои важни премониторни признаци на остра хипогликемия, например тахикардията.

Тиротоксикоза: Бета-блока може да маскира и съществени клинични признаци (тахикардия), характерни за хипертироидизма. Пациенти, за които се очаква да развият тиротоксикоза трябва внимателно да се наблюдават, за да се избегне необходимостта от внезапно прекъсване на бета-блокадата, което прекъсване може да бъде последвано от изостряне на симптомите на хипертироидизъм, включително и тироиден пристъп.

Чернодробна недостатъчност: Поради това, че медикаментът не е звено от първичния метаболизъм, пациенти с чернодробна недостатъчност не показват изменение в соталол НС1-ния клирънс.

Бъбречна недостатъчност: Препаратът се елиминира главно чрез бъбреците посредством гломерулната филтрация и в малка степен чрез тубуларна екскреция. Съществува директна връзка между бъбречната функция, измерена като серумен креатинин и креатининов клирънс и елиминационния полуживот на препарата, както и неговата екскреция с урината. Упътване за дозировката в случай на бъбречна недостатъчност може да се намери в точката “ДОЗИРОВКА И ПРИЛОЖЕНИЕ”.

Псориазис: Докладвани са редки случаи от медицинската практика, при които бета-блокери водят до обостряне на симптомите на псориазис-вулгарис.



4.4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВА И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антиаритмични взаимодействия: Не се препоръчва едновременното прилагане на *соталол HCl* и противоаритмични лекарствени средства от клас Ia, като дизопирамид, гвинидин и прокаинамид и други от клас III (т.к. амиодарон), поради способността им да удължават периода на рефракторност (вж. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ). Съвместното приложение на други бета-рецепторни блокери с Sotalex® може да рефлектира в адитивни клас III ефекти.

Калий изчерпващи диуретици: Може да настъпи хипокалемия или хипомагниезия, което увеличава опасността от “torsades de pointes”(вж. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ - Електролитни смущения).

Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала: Соталол трябва да се предписва с изключително внимание в съчетание с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала като антиаритмични средства от клас I, фенотиазини, трициклични антидепресанти, терфенадин, астемизол и някои гвинолонови антибиотици 1-4 (вж. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ).

Дигоксин: Единични, както и многократни дози от лекарствения продукт не повлияват съществено серумните нива на дигоксина. Случаите на проаритмия бяха в по-голяма степен застъпени при пациенти, лекувани със соталол, които също са получавали дигоксин; обаче това може би е свързано с присъствието на CHF (известен рисков фактор за проаритмия при пациенти, приемащи дигоксин).

Калций свързани блокери: Съвместното приложение на бета-блокери и калций-свързани блокери резултира в ниско кръвно налягане, брадикарция, смущения в проводимостта и сърдечна недостатъчност. Приложението на бета-блокерите трябва да се избягва в комбинация с калций свързани блокери-кардиодепресанти като верапамил и дилтиазем, поради адитивен ефект върху атриовентрикуларната проводимост и вентрикуларната функция.

Катехоламин-понижаващи средства: Едновременното използване на намаляващи катехоламина средства, като резерпин и гванетидин, с бета-рецепторни



блокери може да предизвика прекомерно понижаване на симпатиковия нервен импулс. Пациентите трябва щателно да се прегледат за наличие на хипотония и/или брадикардия, които могат да предизвикат припадък.

Взаимодействие с инсулин и орални хипогликемици: Може да настъпи хипергликемия, като в такива случаи може да се наложи коригиране на дозировката на антидиабетиците. Симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани от соталол хидрохлорид.

Бета-2-рецепторни стимуланти: Бета-антагонистите като салбутамол, тербуталин и изопреналин могат да бъдат приложени в по-високи дози, когато се използват едновременно със соталол хидрохлорид (вж. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Клонидин: БЕТА-блокери могат да потенцират високо кръвно налягане наблюдавано в някои случаи при прекратяване на приемането на клонидин. Затова лечението с бета-блокери трябва да бъде преустановено бавно няколко дни преди постепенното прекратяване на приемането на клонидин.

Лекарствено-лабораторни взаимодействия: Присъствието на соталол в урината може да покаже погрешно увеличени нива на метанефрин в урината при измерване с фотометрични методи. При пациенти, с очаквана феохромоцитома, третирани със соталол се налага скриниране на урината с помощта на високоефективно-течно-хроматографско изследване с твърдофазова екстракция.

4.5.БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Бременност: Изследвания за влиянието на соталол хидрохлорид върху продуктивността са били проведени на плъхове и зайци с дози респективно до 100 и 20 пъти максимално препоръчителната доза при хора. При тези изпитания не са получени данни за увреждане на плода от препарата; обаче не винаги от резултатите, получени при изследвания върху репродуктивността на животни може да се съди за реакцията при човека.

Въпреки, че липсват достатъчно изследвания на бременни жени с соталол хидрохлорид, соталол преминава през плацентата и е намерен в амниотичната течност. Затова



препаратът трябва да се използва при бременни жени само ако очакваните предимства надделяват над потенциалния риск.

Кърмене: При опити с лабораторни животни е доказано, че Sotalex® се отделя в майчиното мляко, а практическият опит показва, че присъства и в майчиното мляко при човека. Поради опасност от нежелани странични реакции при кърмачета, трябва да се вземе решение за прекратяване или на кърменето, или на приемането на лекарството, като се вземе под внимание важността на лечението за майката.

Приложение при деца: Няма данни за безопасно и ефективно използване на лекарствения продукт при деца под 18 години.

Карциногенеза, Увреждания в плодовитостта

Не са получени данни за карциногенно действие при 24 месечно изследване на соталол HCl таблетки върху плъхове с доза приблизително 30 пъти (137-275 mg/kg/ден) от максимално препоръчителната доза за перорално приложение при хора или 24 месечно изследване върху мишки с доза приблизително 450-750 пъти (4141-7122 mg/kg/ден) максималната препоръчителна доза за перорално приложение при хора.

Значително намаляване на плодовитостта при плъхове, третирани с орални дози от 1000 mg/kg дневно (приблизително 100 пъти максимално препоръчителната доза за хора) не настъпва, с изключение на минимално редуциране на в броя на зародишите.

4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ

Не е приложимо.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

При повечето пациенти Sotalex® има добра поносимост. Най-често нежеланите реакции се дължат на бета-блокиращите му свойства. Нежеланите реакции по принцип са преходни и рядко налагат прекъсване или спиране на лечението. Те включват: диспнея /задъхване/; умора; световъртеж; главоболие; треска /висока температура/; брадикардия и/или хипотония. Тези симптоми обикновено изчезват с намаляване на дозата. Най-съществените нежелани реакции, обаче, са тези дължащи се на проаритмия, включително “torsades de pointes”.

Приложение при аритмии:



Бяха проведени клинични изпитвания на лекарствения продукт, при които 3256 пациенти със сърдечни аритмии /1363 - с вентрикуларна тахикардия/ получиха соталол таблетки. От тях 2451 болни приемаха лекарството в продължение най-малко на две седмици. Най-съществените нежелани реакции бяха “torsades de pointes” и други нови тежки вентрикуларни аритмии /вж. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ/, проявени както следва:

Популации пациенти

	VT/VF (n=1.363)	NSVT/PVC (n=946)	SVA (n=947)
Torsades de pointes	4.1%	1.0 %	1.4 %
Незатихваща VT/VF	1.2%	0.7%	0.3%

VT=вентрикуларта тахикардия; VF=вентрикуларно мъждене; NSVT=затихваща вентрикуларна тахикардия; PVC=смущение във вентрикуларното съкращение; SVA=суправентрикуларна аритмия.

В хода на клиничните изследвания се наложи прекратяване на лечението при 18% от всички участници, поради развиване на нежелани лекарствени реакции, такива като: умора /при 4%/; брадикардия - <50bpm /при 3%/; диспнея /3%/; проаритмия /2%/; астения /2%/; световъртеж /2%/.

По-долу са разгледани нежеланите реакции, проявени в 1% или повече по време на лечението със соталол хидрохлорид :

Сърдечно-съдови: брадикардия; диспнея; болки в гръдния кош; сърцебиене; едема; ЕКГ-абнормалности; хипотония; проаритмия; припадък; сърдечна недостатъчност; пре-синкоп.

Дерматологични: сърбежи.

Гастро-интестинални: гадене; повръщане; диспепсия; абдоминална болка; флатуленция.

Мускулно-скелетни: схващания.

Нервно-психични: умора; световъртеж; астения /слабост, безсилие/; замаяност; главоболие; нарушения в съня; депресия; парестезия; промени в настроението; тревога /безпокойство/.

Урогенитални: сексуална дисфункция.

Характерни усещания: визуални нарушения, вкусови и слухови промени.



В тялото като цяло: треска.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Целенасоченото или случайно предозирание на лекарствения продукт рядко води до смърт. Налага се хемодиализа при прекалено рязко намаляване на плазмените нива на препарата.

Симптоми и лечение при предозирание:

Най-често срещаните симптоми, които се очакват при предозирание са: брадикардия; сърдечна недостатъчност; хипотония; бронхоспазъм и хипогликемия. При клинични изпитания, при голямо умишлено предозирание /2-16g/ на лекарството са наблюдавани следните клинични симптоми: хипотония; брадикардия; удължаване на QT интервала; вентрикуларна тахикардия; “torsades de pointes”.

Ако настъпи предозирание, терапията със соталол трябва да бъде прекратена и пациентът да бъде наблюдаван внимателно. В допълнение, ако се изисква, се прилагат следните терапевтични мерки:

Брадикардия: атропин или друго антихолинергично средство, бета-адренергичен агент или трансвенозен сърдечен пейсинг.

Сърдечен блок II-ра и III-та степен: Трансвенозен сърдечен пейсинг.

Хипотония: епинефрин, както и изопротеренол или норепинефрин могат да бъдат използвани в зависимост от факторите.

Бронхоспазъм: Аминофилин или аерозолен бета-2-рецепторен стимулант.

“torsades de pointes”: DC-кардиоверсия, трансвенозен сърдечен пейсинг, епинефрин и/или магнезиев сулфат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Механизъм на действие

Sotalol®(Sotalol HCl) е неселективен бета-адренергичен рецепторен блокер, който въздейства върху β_1 и β_2 -рецептори, без съществена симпатикомиметична активност (ISA) и мембранно-стабилизираща активност (MSA). Подобно на останалите β -блокери, разглежданият препарат потиска освобождаването на ренина. Инхибиращият ефект на препарата® спрямо ренина е съществен и при почивка, и при натоварване.

β -адренергичната активност на препарата води до снижаване на сърдечната честота (негативен хронотропен ефект) и до ограничено намаляване на силата на



контракциите на сърдечния мускул (негативен инотропен ефект). Тези сърдечни промени водят до редуциране на консумацията на миокарден кислород и ограничаване на сърдечната работа.

Sotalex® притежава бета-адренорецепторни (Vaughan Williams клас II) и увеличаващи продължителността на сърдечния активен потенциал (Vaughan Williams клас III), антиаритмични свойства. Не е известен ефект на препаратa върху честотата на активния потенциал (деполяризацияна фаза). Sotalol HCl постоянно (равномерно) увеличава времетраенето на активния потенциал в сърдечните тъкани чрез задържане единствено на реполяризацияната фаза. Неговия основен ефект се заключава в удължаване на атриалния, вентрикуларния период и ефективния рефракторен период на допълнителния път. Свойствата клас II и клас III могат да рефлектират върху електрокардиограмата (ЕКГ) по удължаване на PR, QT, и QTc (QT коригирано за сърдечна честота) интервали с несъществена промяна във времетраенето на QRS интервала.

d- и l-изомерите на sotalol HCl имат подобни клас III антиаритмични свойства, като l-изомерът е отговорен почти за цялата бета-блокираща активност. Въпреки, че съществена бета-блокада може да настъпи при ниски орални дози от порядъка на 25 мг, клас III ефектите се наблюдават обикновено при дневни дози, по-високи от 160 мг.

5.1. Фармакодинамични свойства

Хемодинамика

При мъже, препаратът в двете му форми (интравенозен и таблетки) предизвиква последователно намаляване на сърдечната честота (heart rate) и сърдечната сила, без да редуцира обема на изтласкване. При вероятна аритмия оралната форма резултира в 21-24 %-но намаляване на сърдечния ритъм и 8%-но намаляване на систоличното и диастоличното кръвно налягане. Натоварването и изопротеренол-индуцираната тахикардия се антагонизират (подтискат) от Sotalex®, като при някои пациенти цялата периферална резистентност се увеличава от малко количество.

Sotalex® предизвиква малки или въобще не предизвиква никакви промени в системното кръвно налягане при пациенти с нормално кръвно налягане и не са отбелязани значителни промени в сърдечно-съдовите натоварвания. При пациенти с високо кръвно налягане Sotalex® предизвиква значително намаляване на систоличното, и на диастоличното кръвно налягане. Въпреки, че той обикновено се понася добре хемодинамично, би трябвало да се прилага внимателно



маргинални сърдечни резерви, тъй като може да настъпи влошаване на сърдечната дейност.

Електрофизиология

При хора електрофизиологичните ефекти клас II (бета-блок) на препаратите® се проявяват като удължена кръгова синусоида (забавен сърдечен ритъм), намалена AV възлова проводимост и увеличена AV възлова рефракторност. Електрофизиологичните ефекти клас III включват удължаване на атриалния и вентрикуларен монофазов активен потенциал, както и удължаване на ефективния рефракторен период на атриалния, вентрикуларния мускул и атриовентрикуларните допълнителни пътища (където съществуват) и в права, и в обратна посока. При орални дози от 160 до 640 мг дневно на ЕКГ може да се наблюдава доза-зависими средни нараствания от порядъка на 40-100 msec в QT и 10-40 msec в QTc времетраенето (вж. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ). Съществени изменения в QRS интервала не се наблюдават.

Клинични изпитания

ESVEM-Електрофизиологично изследване срещу електрографски мониторинг (ЕКГ) беше проектирано за сравнение при подбора в антиаритмичната терапия (соталол, прокаинамид, квинидин, мексилетин, пропafenон, имипрамин и пирменол) чрез подтискане на програмирана електростимулация (PES) с Holter монитор селекция на пациенти с незатихваща вентрикуларна тахикардия (VT)/вентрикуларна фибрилация (VF), чиито VT/VF беше също индуцирано чрез PES и PVC от 10 удъра/час документирано на Holter монитор (апарат на Холтър). Пределната остра реакция беше 39% за соталол и 30 % за останалите медикаменти, взети заедно. Степента на отговора при случаен лекарствен подбор по метода на подтискане на индуцираното PES беше 36% за соталол към средно 13% за всички останали медикаменти взети заедно. При използване на крайната точка от Holter мониторинг диаграмата, соталол поражда 41%-ен отговор срещу 45% за всички други средства. Сред лекарствените средства приложени в дългосрочна терапия намерени като пределно ефективни, соталол HCl в сравнение с останалите изпитани медикаменти взети заедно, предизвиква най-ниска смъртност в период от две години (13% към 22%), има най-ниска стойност на повторяемост за 2 години (30% към 60%) и най-ниска степен на усложнения при



внезапно прекратяване на лечението (38% към 75-80 %). Най-често използваните дози от медикамента бяха 320-480 mg дневно (при 66% от пациентите), 16% получаваха 240 mg/ден и 18% - 640 mg/ден.

5.2. Фармакокинетични свойства

Бионаличността на таблетите, по същество, е пълна (по-голяма от 90%). При перорално приложение (таблетна форма) пиковите нива се достигат от 2.5-я до 4-я час, а постоянните плазмени нива се достигат за не повече от 2-3 дни. Абсорбцията намалява приблизително с 20% при прилагане по време на стандартните хранения (закуска, обед, вечер), в сравнение с приемането му на гладно. Над 40-640 mg дневно, лекарственият продукт показва дозова пропорционалност по отношение на плазмените концентрации. Настъпва разпределение при централната (плазма) и периферната преграда, с полуживот на елиминиране от порядъка на 10-20 часа. Продуктът не се свързва с плазмените протеини и не се метаболизира. Съществува много малка вътрешно-субективна вариабилност в плазмените нива. Фармакокинетиката на d- и l-енантомерите на *sotalol* са в основата си идентични. Препаратът преминава през кръвната мозъчна бариера слабо, с цереброспинални флуидни концентрации само 10% от тези, в плазмата. Първоначалното елиминиране е чрез бъбречна секреция. Приблизително 80 до 90 % от приетата доза се елиминира непроменена с урината, а остатъкът се екскретира с фекалиите. При бъбречна недостатъчност е необходимо да се прилагат по-ниски дози (вж. Предпазни мерки при употреба). Възрастта не влияе значително на фармакокинетиката, въпреки че намалената бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст може да намали нивото на екскреция, което резултира в увеличаване на акумулирането на лекарството в организма.

5.3. Предклинични данни за безопасност

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Tabl. 80 mg:

Lactose monohydrate	53.8 mg
Microcrystalline cellulose	53.7 mg
Maize starch	10.0 mg
Anhydrous colloidal silica	0.5 mg
Stearic acid	1.0 mg



Magnesium stearate 1.0 mg

Tabl. 160 mg:

Maize starch 20.0 mg

Pregelatinised starch 25.0 mg

Microcrystalline cellulose 78.6 mg

Magnesium stearate 1.4 mg

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

Таблетки: 3 години

6.4. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранява се на хладно и сухо, при температура под 30°C.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Предлага се в опаковки от 80 mg x 30 табл.

160 mg x 30 табл .

6.6. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Company

345 Park Avenue, New York, N.Y. / USA

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ.

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване разрешението).

10. Дата на (частична) актуализация на текста.

2002 г.

