

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sotalolo Teva 80 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 80 mg di sotalolo cloridrato.

Eccipiente con effetti noti:

Lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Compresa di forma ovale, di colore azzurro, con linea di frattura su un lato con impressi i numeri "93" e "61" posti ai lati della linea di frattura, liscia sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sotalolo Teva è indicato negli adulti nella profilassi di:

tachicardie ventricolari potenzialmente letali;

tachicardie ventricolari sintomatiche e invalidanti, documentate, in assenza di insufficienza cardiaca non controllata;

tachicardie sopraventricolari documentate in assenza di insufficienza cardiaca non controllata quando viene accertata la necessità di trattamento (per es. mantenimento del ritmo sinusale dopo conversione della fibrillazione atriale o del flutter atriale).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'inizio del trattamento o il cambiamento della posologia devono seguire ad un'adeguata valutazione medica, inclusi un ECG con misurazione dell'intervallo QT corretto, una misurazione dei livelli di potassio ematico, una valutazione della funzionalità renale e tenendo conto di eventuali terapie concomitanti (vedere il paragrafo 4.5).

Come avviene per altre sostanze antiaritmiche, si consiglia di iniziare il trattamento con Sotalolo Teva e di aumentarne le dosi sotto controllo ecocardiografico, poiché possono verificarsi eventi proaritmici non solo nella fase iniziale della terapia, ma anche ad ogni incremento del dosaggio.

Il trattamento delle tachicardie ventricolari potenzialmente letali deve essere iniziato sotto monitoraggio in ambiente ospedaliero.

La dose iniziale è di 80 mg somministrata in dose singola oppure in due dosi frazionate a intervalli di 12 ore. Gli aumenti delle dosi devono avvenire ad intervalli di 2 o 3 giorni, in modo da raggiungere lo stato stazionario e permettere un monitoraggio degli intervalli QT.

La maggior parte dei pazienti risponde ad un dosaggio giornaliero compreso fra 160 e 320 mg assunti in 2 dosi (per es. 160 mg per 2) o 3 dosi (per es. 80 mg per 3) giornaliere.

Alcuni pazienti con aritmie potenzialmente letali possono richiedere dosi maggiori, da 480 a 640 mg/die; in ogni caso questi dosaggi devono essere prescritti solo quando il potenziale beneficio supera il maggiore rischio di insorgenza di eventi avversi, in particolare di proaritmia.

Danno renale

Poiché sotalolo è escreto principalmente con le urine, il dosaggio deve essere modificato in base alla *clearance* della creatinina. Devono anche essere tenuti in considerazione la frequenza cardiaca (che non deve scendere al di sotto dei 50 battiti/minuto) e l'effetto clinico.

| Clearance della creatinina (ml/min) | Posologia consigliata |
|-------------------------------------|-----------------------|
| >60 | Dose usuale |
| 30-60 | Metà dose |
| 10-30 | Un quarto di dose |
| <10 | Evitare sotalolo |

Formula di Cockcroft & Gault:

Uomini:

$$\frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}}$$

Donne: idem x 0,85.

Se la creatinina sierica è espressa in $\mu\text{mol/l}$, dividere il valore per 88,4 (1 mg/dl = 88,4 $\mu\text{mol/l}$).

Compromissione epatica

Non è necessario modificare il dosaggio.

Anziani

L'età in se stessa non è una ragione per adattare la dose iniziale. Può essere necessario un adeguamento del dosaggio in presenza di funzionalità renale ridotta causata dall'età avanzata (vedere anche "Danno renale").

Popolazione pediatrica

A causa della mancanza di dati, la somministrazione di sotalolo non è indicata nei bambini.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con una quantità sufficiente di liquido (per es. un bicchiere di acqua) ed ingerite intere.

4.3 Controindicazioni

Sotalolo è controindicato nelle seguenti situazioni:

- ipersensibilità al principio attivo, alle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sindromi del QT allungato (congenite o acquisite)
- torsades de pointes
- asma bronchiale e sindrome ostruttiva cronica delle vie aeree
- insufficienza cardiaca non controllata
- shock cardiogeno
- blocco atrioventricolare di II e III grado, a meno che non sia presente un pacemaker
- angina di Prinzmetal
- sindrome del nodo del seno (compreso il blocco seno-atriale) a meno che non sia presente un pacemaker
- bradicardia (<50 battiti/minuto)
- fenomeno di Raynaud e disturbi circolatori periferici
- feocromocitoma non trattato
- ipotensione arteriosa (tranne quando sia dovuta ad aritmia)
- anestesia con induzione di depressione miocardica
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina <10 ml/min)
- acidosi metabolica
- associazione con sostanze che causano torsades de pointes:
 - antiaritmici di classe I (chinidina, idrochinidina, disopiramide...),
 - altri antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide...),
 - alcuni neurolettici (tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo...),
 - altri principi attivi ad es. bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV, moxifloxacina...
- floctafenina (vedere il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

Non sospendere mai improvvisamente il trattamento in pazienti con angina pectoris: ciò potrebbe causare gravi aritmie, infarto miocardico e morte improvvisa o potrebbe evidenziare una disfunzione cardiaca coronarica latente.

Si raccomanda di monitorare i pazienti, specialmente quelli che soffrono di ischemia cardiaca, e di diminuire gradualmente il dosaggio in 1-2 settimane.

Il più pericoloso effetto indesiderato dei principi attivi antiaritmici è l'aggravamento di aritmie preesistenti o l'insorgenza di nuove aritmie. I principi attivi che prolungano l'intervallo QT, compreso il sotalolo, possono provocare torsades de pointes.

Sono stati identificati i fattori che favoriscono questo effetto:

- intervallo QT spontaneamente lungo (> 450 ms) prima del trattamento
- bradicardia (< 60 battiti/minuto)

ipopotassiemia o ipomagnesiemia (soprattutto con trattamenti concomitanti con diuretici che agiscono sul tubulo prossimale)
livelli sierici elevati di sotalolo, sia a causa di un sovradosaggio sia in seguito ad accumulo in pazienti con funzionalità renale compromessa
associazione con altri prodotti che favoriscano l'insorgenza di torsades de pointes (vedere il paragrafo 4.3 e il paragrafo 4.5)
gravi aritmie ventricolari
le donne possono essere soggette a maggiore rischio di sviluppare torsades de pointes.

L'incidenza di torsades de pointes è dose dipendente.

Eventi proaritmici si verificano più spesso nel corso della prima settimana d'inizio del trattamento o all'aumento del dosaggio.

Comunque, possono comparire anche dopo un prolungato periodo di trattamento e anche senza alcun cambiamento del dosaggio.

Possono essere sintomatiche (sincopi), possono risolversi spontaneamente o più raramente degenerare in fibrillazione ventricolare.

Negli studi clinici condotti in pazienti con aritmie ventricolari potenzialmente letali (tachicardie ventricolari o fibrillazione ventricolare continua), l'incidenza di gravi proaritmie (torsades de pointes, nuove tachicardie ventricolari o fibrillazione ventricolare) è risultata inferiore al 2% per dosi fino a 320 mg. Con dosaggi superiori l'incidenza è più che raddoppiata.

I pazienti a maggior rischio di sviluppare gravi eventi proaritmici con sotalolo (7%) sono quelli che soffrono di tachicardia ventricolare prolungata e insufficienza cardiaca. Il rischio di eventi proaritmici può essere ridotto iniziando la terapia con 80 mg e con successivo graduale aggiustamento del dosaggio.

Durante la terapia devono essere effettuati, ad intervalli regolari, monitoraggi clinici e controlli ecocardiografici. Se i parametri di ECG fossero alterati (per es. prolungamento dell'intervallo QRS o QT del 25% o superiore, prolungamento dell'intervallo PQ del 50% o superiore o se l'intervallo QTc superasse i 480 ms) o se la frequenza e la gravità dell'aritmia aumentasse, bisogna prendere in considerazione una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio.

Precauzioni per l'uso

- *Bradycardia*

Se la frequenza cardiaca si riduce oltre i 50-55 battiti/minuto in condizioni di riposo e il paziente mostra sintomi associati alla bradicardia, occorre ridurre la posologia. La bradicardia aumenta il rischio di torsades de pointes.

- *Blocco atrioventricolare di I grado*

Dato l'effetto dromotropo negativo, sotalolo deve essere somministrato con cautela in pazienti con blocco atrioventricolare di I grado.

- *Insufficienza cardiaca*

Si consiglia cautela all'inizio della terapia con sotalolo o durante la regolazione del dosaggio in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra controllata dalla terapia (ad

esempio con ACE-inibitori, diuretici, digitale...). A causa delle proprietà beta-bloccanti, sotalolo può deprimere ulteriormente la contrattilità miocardica e causare scompenso improvviso o grave insufficienza cardiaca.

- *Infarto miocardico recente*

Occorre valutare il rapporto rischio/beneficio della somministrazione di sotalolo in pazienti post-infartuati con funzione ventricolare sinistra compromessa. Se questo trattamento fosse considerato necessario, bisogna monitorarne attentamente l'inizio e qualsiasi modifica rilevante della posologia. La somministrazione di sotalolo deve essere evitata in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$ senza aritmia ventricolare grave.

- *Disturbi elettrolitici*

Sotalolo deve essere usato in pazienti affetti da ipopotassiemia o ipomagnesiemia solo dopo aver corretto lo squilibrio elettrolitico. Il bilancio elettrolitico e acido-base deve essere attentamente controllato in pazienti con diarrea grave o prolungata o in pazienti in trattamento concomitante con farmaci che provocano deplezione del magnesio e/o del potassio.

- *Anafilassi*

A causa delle proprietà beta-bloccanti, sotalolo può aggravare le reazioni anafilattiche e causare una resistenza al trattamento alle dosi abituali di adrenalina in pazienti con tendenza a gravi reazioni anafilattiche, di qualunque origine, soprattutto se dovute alla floctafenina (vedere il paragrafo 4.5) o ai mezzi di contrasto iodati o se insorte durante la terapia di desensibilizzazione.

- *Tireotossicosi*

A causa delle proprietà beta-bloccanti, sotalolo può mascherare i sintomi cardiovascolari di tireotossicosi.

- *Psoriasi*

Poiché è stata osservata un'esacerbazione di tale malattia con i beta-bloccanti, l'indicazione deve essere ponderata.

- *Anziani*

Le controindicazioni devono essere assolutamente rispettate. È consigliato iniziare il trattamento con una dose ridotta e sottoporre il paziente a controlli rigorosi.

- *Danno renale*

In pazienti con danno renale, la posologia deve essere adattata in base alla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

- *Diabete mellito*

Informare il paziente e rafforzare l'autocontrollo della glicemia all'inizio del trattamento. I segni premonitori di una ipoglicemia soprattutto tachicardia, palpitazioni e sudorazione, possono essere mascherati.

- *Alterazioni elettrocardiografiche*

È necessario uno stretto controllo e una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio qualora si osservi un prolungamento eccessivo dell'intervallo QTc (>480 ms). Il rischio di torsades de pointes è proporzionale al grado di prolungamento dell'intervallo QT.

- *Anestesia generale*

A causa delle sue proprietà beta-bloccanti, sotalolo può diminuire la tachicardia riflessa ed aumentare il rischio di ipotensione. La prosecuzione del trattamento con sotalolo riduce il rischio di aritmie, ischemia miocardica e crisi ipertensive. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo sotalolo.

Qualora si ritenga opportuno sospendere il trattamento, una sospensione di 48 ore è considerata sufficiente per permettere di ri-sviluppare la sensibilità alle catecolamine. In certi casi, il trattamento con sotalolo non può essere interrotto.

In pazienti che soffrono di ischemia cardiaca o insufficienza coronarica, è preferibile continuare il trattamento fino all'intervento, dato il rischio associato all'improvvisa interruzione dei beta-bloccanti.

In casi urgenti, oppure se è impossibile sospendere il trattamento, il paziente deve essere protetto dalla predominanza vagale mediante una sufficiente premedicazione con atropina, rinnovata in base alle necessità.

Gli anestetici utilizzati devono svolgere un'azione depressiva miocardica minima, ed è necessario compensare qualunque perdita di sangue.

Il sotalolo È GENERALMENTE SCONSIGLIATO in associazione con alofantrina, pentamidina, sparfloxacin o metadone (vedere il paragrafo 4.5) e durante l'allattamento.

- Il sotalolo è generalmente sconsigliato in associazione con alcuni farmaci (vedere il paragrafo 4.5, "Associazioni sconsigliate").
- È inoltre sconsigliato l'uso concomitante con farmaci che inducano ipertensione (per es. inibitori delle monoamino-ossidasi IMAO).

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Le speciali proprietà del sotalolo possono provocare serie aritmie (torsades de pointes), specialmente in presenza di ipopotassiemia e/o bradicardia. Rispetto alle interazioni con altri prodotti medicinali, il sotalolo deve essere considerato come un agente antiaritmico. L'associazione con altri farmaci del genere è perciò MOLTO DELICATA, se non CONTROINDICATA, e richiede un accurato monitoraggio clinico ed ECG.

Associazioni controindicate

Floctafenina: in caso di ipotensione o di shock indotto dalla floctafenina, il sotalolo impedisce le reazioni cardiovascolari compensatorie.

Farmaci che inducono torsades de pointes: antiaritmici di classe Ia (chinidina, idrochinidina, disopiramide) e principi attivi antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, ...), alcuni neurolettici (tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo...), bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV, moxifloxacin...

Aumentato rischio di aritmie ventricolari, specialmente di torsades de pointes.

Associazioni sconsigliate

Alofantrina, pentamidina, sparfloxacina, metadone: aumentato rischio di aritmie ventricolari, specialmente di torsades de pointes.

Se possibile, i farmaci che inducono torsades de pointes devono essere sospesi, a meno che non si tratti di un anti-infettivo. Se l'associazione è inevitabile, l'intervallo QT deve essere misurato prima e si deve monitorare l'ECG.

Diltiazem, verapamil: come avviene con altri beta-bloccanti, possono verificarsi disturbi dell'automatismo (eccessiva bradicardia, arresto sinusale), disturbi della conduzione seno atriale ed atrioventricolare, insufficienza cardiaca (sinergismo dell'effetto). Una tale associazione deve essere usata solo sotto stretto monitoraggio clinico e dell'ECG, specialmente negli anziani e all'inizio della terapia.

Medicinali che possono provocare l'ipertensione (per es. IMAO).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Principi attivi che provocano ipopotassiemia (diuretici potassio-depletori, lassativi stimolanti, glucocorticoidi, tetracosactide, amfotericina B (IV)): aumentato rischio di aritmie ventricolari, soprattutto di torsades de pointes.

Prima di somministrare il prodotto deve essere corretta qualsiasi riduzione dei livelli di potassio. È necessario un controllo clinico, elettrolitico e dell'ECG.

Principi attivi che provocano bradicardia (calcio-antagonisti che provocano bradicardia: diltiazem, verapamil; agenti ipertensivi ad azione centrale come clonidina, guanfacina; alfametildopa; glicosidi digitalici inclusa la digossina; agenti antiaritmici di classe Ia e Ic, meflochina; inibitori della colinesterasi, come quelli usati per il morbo di Alzheimer, ad es. donezepil, rivastigmina, tacrina, galantamina, neostigmina, piridostigmina, ambenonio; pilocarpina, altri agenti beta-bloccanti).

Aumentato rischio di aritmie ventricolari, in particolare di torsades de pointes, a causa delle proprietà del sotalolo che causano torsades de pointes.

È necessario un monitoraggio clinico e dell'ECG.

Inoltre, per quanto riguarda gli agenti ipertensivi ad azione centrale, in caso di brusca interruzione della loro somministrazione può verificarsi un effetto rebound dell'ipertensione.

Anestetici alogenati volatili: il sotalolo riduce la risposta cardiovascolare compensatoria (i beta-agonisti possono essere usati durante l'intervento, per superare il beta-blocco).

Come regola generale, il sotalolo non deve essere mai sospeso né interrotto bruscamente.

L'anestesista deve sapere che il paziente è in cura con sotalolo.

Insulina, sulfaniluree ipoglicemizzanti: tutti i beta-bloccanti possono mascherare certi sintomi dell'ipoglicemia: palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei beta-bloccanti non-cardioselettivi aumenta l'incidenza e la gravità dell'ipoglicemia.

Informare il paziente e aumentare l'autocontrollo della glicemia, specialmente all'inizio della terapia.

Propafenone: disturbi della contrattilità, dell'automatismo e della conduzione (inibizione dei meccanismi simpatici compensatori).

È necessario un monitoraggio clinico e dell'ECG.

Baclofene: aumentato effetto antiipertensivo.

Si deve controllare la pressione arteriosa e, se necessario, regolare la dose di antiipertensivo.

Lidocaina (somministrata per via endovenosa): aumento del livello plasmatico di lidocaina, associato a possibili effetti avversi cardiaci e neurologici (diminuzione della clearance epatica della lidocaina). È necessario un monitoraggio clinico e dell'ECG.

Associazioni da prendere in considerazione

FANS (derivati dall'indometacina): diminuito effetto antiipertensivo (i FANS inibiscono le prostaglandine vasodilatatrici; i FANS pirazolici provocano ritenzione idrosalina).

Antidepressivi imipraminici (triciclici), neurolettici fenotiazinici, amifostina: aumentato effetto antiipertensivo e rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

Principi attivi che bloccano il canale del calcio (diidropiridine): ipotensione, insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca latente o incontrollata (effetto inotropo negativo delle diidropiridine (in vitro), più o meno marcato a seconda del prodotto, e tendente ad aggiungersi all'effetto inotropo negativo del sotalolo). La presenza di sotalolo può anche ridurre al minimo la reazione riflessa simpatica che insorge a causa dell'eccessiva ripercussione emodinamica.

Dipiridamolo (somministrato per via endovenosa): aumentato effetto antiipertensivo.

Interazioni con gli esami di laboratorio

La presenza di sotalolo nelle urine può risultare nei livelli falsamente elevati di metanefrina contenuta nelle urine, se misurata con metodo fotometrico. Le urine dei pazienti trattati con sotalolo che potrebbero essere affetti da feocromocitoma devono essere analizzate con il metodo HPLC con estrazione in fase solida.

Gli atleti devono essere informati del fatto che questo medicinale contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva nei test antidoping.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi ben controllati sull'uso di sotalolo nelle donne in gravidanza.

Studi sugli animali condotti con sotalolo cloridrato non hanno evidenziato teratogenicità o altri effetti dannosi per il feto dopo l'impiego di sotalolo a dosaggi terapeutici. Nell'uomo sotalolo attraversa la placenta. A causa delle sue proprietà farmacologiche, si possono verificare effetti indesiderati nel feto e nel neonato dopo l'impiego di sotalolo in fase di gravidanza avanzata.

Nei neonati di madri in cura con sotalolo, l'azione beta-bloccante del farmaco può essere presente molti giorni dopo la nascita. Può manifestarsi sotto forma di bradicardia, di stress respiratorio o ipoglicemia. In generale questo fatto non è clinicamente rilevante. Tuttavia è possibile che, riducendo le reazioni cardiovascolari compensatorie, possa insorgere uno scompenso cardiaco con necessità di ricovero in ospedale e di una terapia intensiva (vedere il paragrafo 4.9). In questi casi vanno evitati i plasma-expander (rischio di edema polmonare acuto).

Di conseguenza, sotalolo può essere somministrato durante la gravidanza, solo se necessario.

Il neonato deve essere monitorato molto attentamente nelle 48-72 ore successive al parto nel caso in cui non sia stato possibile interrompere la terapia con sotalolo nella madre, 2-3 giorni prima della data di nascita.

Allattamento

Sotalolo viene escreto nel latte materno in quantità relativamente elevate.

Sono state segnalate ipoglicemia e bradicardia in bambini allattati al seno da madri sottoposte a trattamento con alcuni beta-bloccanti che si legano scarsamente alle proteine plasmatiche.

Di conseguenza, l'allattamento al seno è sconsigliato nel corso del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il sotalolo può influenzare le reazioni individuali fino al punto da compromettere l'abilità di guidare o di utilizzare macchinari o di lavorare senza adeguate misure di sicurezza.

4.8 Effetti indesiderati

Clinici

Gli effetti indesiderati più frequenti del sotalolo derivano dalle sue proprietà beta-bloccanti. Sono generalmente di natura transitoria e raramente richiedono un'interruzione del trattamento. Essi scompaiono generalmente riducendo il dosaggio. Gli effetti indesiderati più gravi sono quelli dovuti a effetti proaritmici, comprese le torsades de pointes (vedere il paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati più frequenti sono:

- **Patologie del sistema emolinfopoietico:** trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia.
- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione:** ipoglicemia.
- **Disturbi psichiatrici:** depressione, ansia.
- **Patologie del sistema nervoso:** capogiro, cefalea, disturbo del sonno, parestesia, affaticamento, astenia.
- **Patologie dell'occhio:** disturbi visivi.
- **Patologie cardiache:** bradicardia sinusale, disturbi della conduzione atrioventricolare, dolore toracico, palpitazioni, anormalità dell'ECG, proaritmia, insufficienza cardiaca.
- **Patologie vascolari:** edema, ipotensione, sincope, presincope, sindrome di Raynaud; peggioramento della claudicazione intermittente esistente.
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** broncocostrizione, dispnea in particolare in pazienti affetti da disturbi ostruttivi della ventilazione.
- **Patologie gastrointestinali:** nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza.
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** diverse manifestazioni cutanee, comprese le eruzioni simili a psoriasi o l'esacerbazione della stessa (vedere il paragrafo 4.4), esantema, eruzione cutanea, prurito, fotosensibilità, diaforesi.
- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** crampi, artralgia, mialgia.
- **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:** disturbi della funzione sessuale.
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** febbre.

Esami diagnostici

In casi rari è stata riportata formazione di anticorpi anti-nucleari, solo eccezionalmente accompagnati da manifestazioni cliniche simil-lupoidi, che scompaiono quando il trattamento viene sospeso.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Raramente il sovradosaggio accidentale o intenzionale di sotalolo è risultato letale. L'emodialisi riduce i livelli plasmatici di sotalolo in modo considerevole.

I segni più comuni di sovradosaggio sono i seguenti: bradicardia, insufficienza cardiaca congestizia, ipotensione, broncospasmo, ipoglicemia.

Nei casi di sovradosaggio intenzionale massivo (2-16 g) di sotalolo, sono stati osservati i seguenti risultati clinici: ipotensione, bradicardia, blocco cardiaco atrioventricolare, prolungamento dell'intervallo QT, complessi ventricolari prematuri, tachicardia ventricolare, torsades de pointes.

In caso di:

- bradicardia o di diminuzione eccessiva della pressione arteriosa, devono essere somministrati 0,5-2 mg di atropina endovena e 1 mg di glucagone, seguiti se necessario da un'iniezione lenta di 25 microgrammi di isoprenalina o 2,5-10 microgrammi/kg/min di dobutamina. È possibile somministrare ulteriori dosi di glucagone se necessario;
- blocco atrioventricolare di II e III grado: trattamento mediante regolatore transmurale della frequenza cardiaca;
- broncospasmo: trattamento con aerosol di teofillina o di un β_2 -recettore-stimolante;
- torsades de pointes: trattamento con cardioversione, regolatore transmurale della frequenza cardiaca e/o solfato di magnesio.

In caso di scompenso cardiaco nei neonati, laddove la madre sia stata trattata con sotalolo:

- 0,3 mg/kg di glucagone;
- ricovero in unità di terapia intensiva;
- isoprenalina e dobutamina: poiché le dosi sono generalmente elevate e il trattamento prolungato, è necessario un particolare monitoraggio (vedere il paragrafo 4.6).

Il sovradosaggio è associato al rischio di gravi aritmie ventricolari (torsades de pointes).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, non selettivi - sotalolo. Codice ATC: C07AA07.

Il sotalolo è un antiaritmico dotato di proprietà sia di classe II (recettore bloccante non-selettivo beta-adrenergico, privo di attività simpaticomimetica intrinseca o di effetto stabilizzante la membrana) che di classe III (prolungamento della durata del potenziale d'azione cardiaco).

Elettrofisiologia

Il sotalolo diminuisce la frequenza cardiaca e la velocità di conduzione atrioventricolare (prolungamento dell'intervallo PR), aumenta il periodo refrattario della giunzione atrioventricolare, aumenta gli intervalli QT e QTc, senza alterare la depolarizzazione ventricolare (assenza di variazioni rilevanti della durata di QRS). Prolunga i periodi refrattari atriale, ventricolare e delle vie accessorie (in senso anterogrado e retrogrado).

Emodinamica

A causa delle sue proprietà beta-bloccanti, sotalolo ha effetti inotropi negativi. Viceversa le sue proprietà di classe III causano un effetto inotropo positivo. Nonostante il sotalolo sia generalmente ben tollerato dal punto di vista emodinamico, è necessario usare prudenza in presenza di alterata funzionalità ventricolare.

Come altri beta-bloccanti, sotalolo produce una riduzione sia della pressione arteriosa sistolica che diastolica in pazienti ipertesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta in 2,5-4 ore dopo la somministrazione orale e lo *steady state* plasmatico viene raggiunto in 2-3 giorni. La biodisponibilità è superiore al 90% e rivela una variazione interindividuale molto limitata. Si è osservata una buona correlazione tra la dose somministrata e le concentrazioni plasmatiche. La biodisponibilità si riduce di approssimativamente il 20% quando il prodotto è somministrato con un pasto.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione è di 1,2-2,4 l/kg. Il legame proteico è trascurabile e facilita la diffusione del sotalolo nei tessuti. La penetrazione attraverso la barriera ematoencefalica è limitata (concentrazione nel liquido cerebrospinale <10% della concentrazione plasmatica).

Passaggio attraverso la barriera placentare

Il sotalolo attraversa la barriera placentare. Il rapporto tra la concentrazione nel sangue del cordone ombelicale e quella nel sangue materno è di 1,05/1.

L'escrezione nel latte è elevata. Il rapporto tra la concentrazione nel latte materno e nel plasma è di 5/1.

Biotrasformazione

Il sotalolo non viene metabolizzato.

Emivita plasmatica

Da 10 a 20 ore in un soggetto con funzionalità renale normale.

Eliminazione

Il sotalolo è eliminato tramite escrezione renale. Approssimativamente l'80-90% della dose somministrata viene escreta nelle urine in forma invariata. È necessario modificare la posologia in presenza di alterazioni renali (vedere il paragrafo 4.2).

L'età non modifica i parametri farmacocinetici in modo rilevante, sebbene la funzionalità renale nei soggetti anziani possa diminuire l'eliminazione, favorendo un aumento dell'accumulo del sotalolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva, non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Indaco carminio (E132)
Povidone (K30)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVdC/alluminio contenenti 20, 28, 30, 40, 50, 60, 90 e 100 compresse divisibili. 50 compresse in blister di EAV (confezioni ospedaliere).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

40 compresse 80 mg – A.I.C. 035859040
20 compresse 80 mg – A.I.C. 035859014
28 compresse 80 mg – A.I.C. 035859026
30 compresse 80 mg – A.I.C. 035859038
50 compresse 80 mg – A.I.C. 035859053

60 compresse 80 mg – A.I.C. 035859065
100 compresse 80 mg – A.I.C. 035859077
50 compresse 80 mg in blister EAV– A.I.C. 035859089

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 ottobre 2003
Data del rinnovo più recente: 10 aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco