

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SOTALEX 80 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene

Principio attivo: sotalolo cloridrato 80 mg

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

SOTALEX è indicato nella profilassi delle tachiaritmie parossistiche sopraventricolari, nel mantenimento del ritmo sinusale dopo conversione di flutter/fibrillazione atriale, nelle tachiaritmie ventricolari minacciose o sintomatiche.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'inizio del trattamento con SOTALEX e gli aggiustamenti posologici successivi vanno preceduti da una appropriata valutazione clinica del paziente, come la misurazione dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma, della funzione renale e dell'equilibrio idro-elettrolitico, nonché della assunzione concomitante di altri composti farmacologici (vedere paragrafo 4.4).

Così come per altri farmaci antiaritmici, all'inizio e nell'eventualità di incrementi posologici della terapia con SOTALEX, va monitorato il ritmo cardiaco.

Il dosaggio deve essere individualizzato e basato sulla risposta del paziente al trattamento. Effetti proaritmici possono verificarsi non solo all'inizio della terapia ma ogniqualvolta si incrementi il dosaggio.

In considerazione delle sue proprietà betabloccanti, il trattamento con SOTALEX non deve essere sospeso bruscamente, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica (angina pectoris, infarto del miocardio pregresso) o ipertensione arteriosa, al fine di prevenire esacerbazioni della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

E' suggerito il seguente schema posologico: la dose iniziale è di 80 mg, somministrata in dose singola o in due dosi refratte (una somministrazione ogni 12 ore).

Dopo un'attenta valutazione questa dose può essere aumentata, se necessario, fino a 320 mg/die.

Il dosaggio può essere aumentato gradualmente, mantenendo degli intervalli di 2-3 giorni tra ogni incremento posologico, onde consentire il raggiungimento dello stato stazionario ed il monitoraggio della durata del tratto QT.

Alcuni pazienti con aritmie ventricolari minacciose, refrattarie alla terapia, possono richiedere la somministrazione di 480-640 mg/die. Tuttavia questa posologia deve essere raggiunta solo se il beneficio atteso supera l'aumento del rischio di reazioni avverse, in particolare la proaritmia (vedere paragrafo 4.4). Generalmente non sono necessarie più di una o due somministrazioni giornaliere in considerazione della lunga emivita di eliminazione di SOTALEX.

Prima di iniziare la terapia con SOTALEX, se le condizioni cliniche del paziente lo permettono, la precedente terapia con farmaci antiaritmici deve essere sospesa e il paziente deve essere osservato per un periodo minimo di 2-4 emivite del farmaco. Dopo la discontinuazione dell'amiodarone, la terapia con SOTALEX non deve essere iniziata fino a che l'intervallo QTc non è inferiore a 450 msec (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Dosaggio nell'insufficienza renale

SOTALEX è escreto principalmente attraverso le urine, e pertanto il dosaggio va ridotto quando la clearance della creatinina è inferiore a 60 ml/min, secondo il seguente schema:

<u>Clearance della Creatinina (ml/min)</u>	<u>Dose raccomandata</u>
> 60	dose usuale
30-60	1/2 della dose usuale
10-30	1/4 della dose usuale
< 10	non somministrare

La clearance della creatinina può essere estrapolata dal valore della creatininemia sierica, secondo la formula di Cockroft e Gault:

$$\text{Uomini: } \frac{(140 - \text{età}) \times \text{Peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sierica (mg/dl)}}$$

$$\text{Donne: } \text{idem} \times 0,85$$

#### Dosaggio nell'insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di SOTALEX nei pazienti al di sotto dei 18 anni non è stata adeguatamente determinata.

Modo di somministrazione

Le compresse di SOTALEX devono essere preferibilmente assunte 1-2 ore prima dei pasti.

#### **4.3 Controindicazioni**

SOTALEX è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- Asma bronchiale o malattie croniche ostruttive dell'apparato respiratorio.
- Shock cardiogeno.
- Anestesia che induca depressione miocardica.
- Bradicardia sinusale sintomatica.
- Sindrome del nodo del seno, blocco atrioventricolare di II e III grado (a meno che non sia installato un pacemaker).
- Scompenso cardiaco non controllato.
- Insufficienza renale (Clearance della Creatinina < 10 ml/min).
- Sindrome del QT lungo (congenita o acquisita).
- Acidosi metabolica.
- Feocromocitoma non trattato.
- Ipotensione.
- Fenomeno di Raynaud e disturbi severi del circolo periferico.

#### **4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego**

I pazienti che presentano bradicardia o ipotensione, ritenute a giudizio del medico curante, clinicamente significative e di grave entità, all'inizio della somministrazione di SOTALEX devono interrompere il trattamento.

**Proaritmia:** l'evento avverso più pericoloso in corso di terapia anti-aritmica consiste nell'aggravamento delle aritmie pre-esistenti o nell'induzione di nuove. I farmaci che prolungano l'intervallo QT possono causare la torsione di punta, una tachicardia ventricolare polimorfa, associata con il prolungamento dell'intervallo QT. I dati disponibili dimostrano che il rischio di sviluppare una torsione di punta è associato con il prolungamento dell'intervallo QT e del QTc, la riduzione della frequenza cardiaca, storia di cardiomegalia o scompenso cardiaco, l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia (ad es. come conseguenza dell'uso dei diuretici), le alte concentrazioni plasmatiche di farmaco (ad es. conseguente a sovradosaggio

o ad insufficienza renale) e con interazioni del sotalolo con altri farmaci, come ad esempio anti-depressivi ed antiaritmici di Classe I che sono stati associati ad una torsione di punta. Le donne sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare una torsione di punta. Il dosaggio di SOTALEX deve essere incrementato con molta cautela nei pazienti con intervallo QT prolungato.

Un controllo elettrocardiografico eseguito subito prima o immediatamente dopo l'episodio rivela generalmente un incremento significativo dell'intervallo QT e QTc.

Negli studi clinici, SOTALEX non è stato somministrato nei pazienti che presentavano un intervallo QTc pre-trattamento superiore a 450 msec.

La torsione di punta è un evento dose-dipendente che di solito si verifica subito dopo aver iniziato la terapia o in seguito ad un incremento della dose, e che termina spontaneamente nella maggior parte dei pazienti. Sebbene la maggior parte dei casi di torsione di punta siano autolimitantisi, possono essere associati a sintomi (es.: sincope) e possono evolvere in fibrillazione ventricolare.

Nel corso di studi clinici, il 4,3% dei 3257 pazienti con aritmie trattati hanno mostrato una nuova aritmia ventricolare o il peggioramento di una pre-esistente, compresa la tachicardia ventricolare sostenuta (circa l'1%) e la torsione di punta (2,4%). In più, in circa l'1% dei pazienti, le morti sono state considerate come possibilmente correlate al farmaco. Negli altri pazienti con aritmie ventricolari e sopraventricolari meno gravi, l'incidenza di torsione di punta è stata rispettivamente dell'1% e del 1,4%.

Le proaritmie gravi, inclusa la torsione di punta, si sono mostrate dose-dipendenti, come sottoindicato:

**Incidenza percentuale di proaritmie gravi per dosaggio in pazienti con tachicardia/fibrillazione ventricolare sostenuta<sup>§</sup>**

Dose/die (mg)	Incidenza di proaritmie gravi (%)	Pazienti (n)
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)

§ Torsione di punta o nuova TV/FV sostenuta

Altri fattori di rischio per le torsioni di punta sono l'eccessivo prolungamento del QTc e una storia pregressa di cardiomegalia o scompenso cardiaco.

Pazienti con scompenso cardiaco e tachicardia ventricolare sostenuta sono a più alto rischio per il manifestarsi di eventi proaritmici (7%).

Eventi proaritmici possono verificarsi non solo durante la fase iniziale della terapia, ma anche dopo ogni incremento posologico, generalmente entro 7 giorni dall'inizio o dall'incremento. Un incremento graduale e prudente del dosaggio, partendo da 80 mg BID o dal dosaggio individuato per ciascun singolo paziente sulla base della risposta terapeutica e della dose tollerata, riduce il rischio di proaritmia (vedere paragrafo 4.2). Pertanto, SOTALEX deve essere somministrato con cautela se il tratto QTc è maggiore di 500 msec durante il trattamento; nel caso in cui l'intervallo QTc sia maggiore di 550 msec deve essere attentamente valutato se ridurre la dose o sospendere la terapia. A causa della genesi multifattoriale della torsione di punta occorre comunque fare attenzione, indipendentemente dalla durata dell'intervallo QTc.

**Interruzione improvvisa del trattamento:** occasionalmente, in seguito all'interruzione della terapia beta-bloccante è stata osservata una ipersensibilità alle catecolamine così come sono stati occasionalmente segnalati casi di aggravamento della sintomatologia anginosa, aritmie e raramente infarto del miocardio. Pertanto è opportuno, in particolare in pazienti con cardiopatia ischemica, monitorare attentamente il paziente quando si interrompe la terapia con SOTALEX somministrato cronicamente. Se possibile il dosaggio va gradualmente ridotto in un periodo di 1-2 settimane. Dal

momento che la cardiopatia ischemica è patologia di frequente riscontro e talvolta non viene diagnosticata, si può verificare che una brusca interruzione della terapia con SOTALEX possa rivelare una latente insufficienza coronarica.

**Insufficienza cardiaca:** il beta-bloccante può deprimere ulteriormente la contrattilità miocardica e indurre un peggioramento dell'insufficienza cardiaca. Si consiglia di prestare attenzione quando si inizia la terapia in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra adeguatamente controllata dalla terapia (es.: ACE-Inibitori, diuretici, digitale); in tal caso è opportuno somministrare una dose iniziale bassa di SOTALEX ed incrementare il dosaggio gradualmente.

**Post Infarto recente:** in pazienti post-infartuati con disfunzione ventricolare sinistra devono essere attentamente valutati i rischi ed i benefici connessi con la somministrazione di sotalolo. All'inizio della terapia e nel corso della stessa sono di particolare importanza un attento monitoraggio e l'aumento graduale del dosaggio. I risultati negativi osservati negli studi clinici condotti con farmaci anti-aritmici (es.: apparente eccesso della mortalità) suggeriscono che SOTALEX non deve essere somministrato nei pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 40\%$  che non siano affetti da aritmie ventricolari severe.

In un grande studio clinico controllato in pazienti con infarto recente del miocardio senza insufficienza cardiaca, con o senza aritmie ventricolari, l'impiego di sotalolo è stato associato ad una riduzione non statisticamente significativa della mortalità in confronto al placebo (18%). In questo studio sul post infarto a dose fissa di 320 mg Q.D. e in un ulteriore piccolo studio randomizzato su pazienti post-infartuati con LVEF  $\leq 40\%$  trattati ad alte dosi (640 mg/die), ci sono stati indizi di un eccesso di morti improvvise precoci.

**Disturbi elettrolitici:** SOTALEX non deve essere usato in pazienti con ipopotassiemia o ipomagnesiemia senza aver corretto tali alterazioni. Queste condizioni possono ulteriormente prolungare la durata del tratto QT ed aumentare il rischio di torsione di punta. Particolare attenzione deve essere riservata al bilancio idro-elettrolitico ed all'equilibrio acido-basico nei pazienti con diarrea grave o prolungata o nei pazienti sottoposti a trattamento che faciliti l'eliminazione urinaria di magnesio e/o potassio.

**Alterazioni dell'elettrocardiogramma:** prolungamenti eccessivi dell'intervallo QT ( $> 550$  msec) possono essere un segno di tossicità e devono essere evitati. Negli studi clinici condotti in pazienti aritmici trattati con SOTALEX è stata osservata una bradicardia sinusale (frequenza cardiaca  $< 50$  bpm) nel 13% dei casi. Tale condizione, di per se, aumenta il rischio della torsione di punta. Disturbi della conduzione a livello del nodo del seno (pausa, arresto e disfunzione sinusale) sono stati evidenziati in meno dell'1% dei pazienti. L'incidenza del blocco atrio-ventricolare di II e III grado è risultata approssimativamente dell'1%.

**Anafilassi:** pazienti con storia di allergia possono avere reazioni allergiche più severe in corso di terapia con beta-bloccanti. Inoltre, tali pazienti possono non rispondere adeguatamente alle dosi di adrenalina impiegate usualmente come terapia anti-allergica.

**Anestesia:** nel corso di interventi chirurgici condotti con anestetici miocardio-depressivi (es.: ciclopropano, tricloroetilene) è necessario somministrare i farmaci beta-bloccanti con cautela.

**Diabete mellito:** in pazienti con diabete mellito (specialmente se non ben compensato) o con pregressi episodi di ipoglicemia spontanea, SOTALEX deve essere somministrato con attenzione poiché i beta-bloccanti possono mascherare alcuni importanti segni premonitori di ipoglicemia (es.: tachicardia).

**Tireotossicosi:** il beta-bloccante può mascherare alcuni segni clinici (es.: tachicardia) di ipertiroidismo. Pazienti con sospetto ipertiroidismo devono evitare brusche interruzioni della terapia, che possono essere seguite da un peggioramento della sintomatologia, inclusa tempesta tireotossica.

**Compromissione epatica:** i pazienti con alterazione della funzionalità epatica non mostrano riduzioni nell'eliminazione di SOTALEX, dal momento che il farmaco non è soggetto al fenomeno del metabolismo

da primo passaggio.

**Compromissione renale:** SOTALEX è eliminato principalmente per via renale, attraverso filtrazione glomerulare e in minima parte per secrezione tubulare. Esiste una correlazione diretta tra la funzione renale, valutata in base alla creatinina sierica e/o alla clearance della creatinina, e l'emivita di eliminazione del SOTALEX. Per gli adattamenti posologici da adottare in corso di compromissione renale si rimanda al paragrafo 4.2.

**Psoriasi:** è stato raramente riportato che i beta-bloccanti hanno indotto un peggioramento dei sintomi di Psoriasis Vulgaris.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

**Antiarritmici:** i farmaci antiarritmici di Classe Ia (es.: diisopiramide, chinidina e procainamide) e i farmaci di Classe III (es.: amiodarone) non sono raccomandati come terapia concomitante al SOTALEX a causa della loro capacità di prolungare il periodo refrattario (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione contemporanea di altri beta-bloccanti con SOTALEX può dare un effetto additivo di Classe II.

**Diuretici depletori di potassio:** questi farmaci possono indurre ipopotassiemia o ipomagnesiemia, aumentando il rischio di torsione di punta (vedere paragrafo 4.4).

**Farmaci depletori di potassio:** l'amfotericina B per via IV, i corticosteroidi sistemici, ed alcuni composti lassativi, possono indurre ipopotassiemia; i livelli di potassio ematico vanno monitorati ed eventualmente corretti durante l'impiego di SOTALEX.

**Farmaci che prolungano l'intervallo QT:** SOTALEX deve essere somministrato con estrema cautela insieme ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT come gli antiarritmici di Classe I, le fenotiazine, gli antidepressivi triciclici, la terfenadina e l'astemizolo, ed alcuni antibiotici chinolonici (vedere paragrafo 4.4).

**Digossina:** dosi singole e multiple di SOTALEX non modificano significativamente i livelli di digossinemia. Eventi proaritmici risultano più frequenti in pazienti trattati contemporaneamente con sotalolo e digossina; peraltro questo può essere giustificato, nei pazienti che ricevono digossina, dalla presenza di scompenso cardiaco, noto fattore di rischio per eventi proaritmici.

**Calcio-antagonisti:** somministrazioni concomitanti di beta-bloccanti e calcio-antagonisti possono indurre fenomeni ipotensivi, bradicardia, anomalie della conduzione e insufficienza cardiaca. I beta-bloccanti non devono essere somministrati in combinazione con calcio-antagonisti ad azione cardiodepressiva come il verapamil e il diltiazem, a causa degli effetti additivi sulla conduzione atrioventricolare e sulla funzione ventricolare.

**Agenti antiadrenergici:** l'uso concomitante di un beta-bloccante con agenti antiadrenergici, come la reserpina e la guanetidina, può determinare una riduzione eccessiva del tono adrenergico a riposo. Tali pazienti devono essere monitorati attentamente onde evitare l'insorgenza di ipotensione e/o marcata bradicardia che possono evolvere in eventi sincopali.

**Insulina ipoglicemizzanti orali:** può verificarsi ipoglicemia ed il dosaggio di farmaci anti-diabetici può richiedere degli opportuni adeguamenti della posologia. SOTALEX può mascherare i sintomi di ipoglicemia.

**Stimolanti dei recettori Beta<sub>2</sub>:** farmaci beta-agonisti come il salbutamolo, la terbutalina e l'isoprenalina possono dover essere somministrati a dosaggi maggiori quando usati in concomitanza con SOTALEX (vedere paragrafo 4.3).

**Clonidina:** i farmaci beta-bloccanti possono potenziare l'ipertensione (effetto "rebound") dovuta all'improvvisa interruzione della somministrazione di clonidina; pertanto i beta-bloccanti devono essere opportunamente interrotti alcuni giorni prima della graduale interruzione della clonidina.

**Farmaci Tubocurarina-simili:** la contemporanea somministrazione di agenti betabloccanti può indurre prolungamento del blocco neuromuscolare.

**Esami di laboratorio:** la presenza di sotalolo nelle urine può far risultare dei livelli falsamente elevati di metanefrina urinaria quando misurata con metodi fotometrici. I pazienti con sospetto feocromocitoma, trattati con sotalolo, devono dosare la metanefrina urinaria con metodiche diagnostiche alternative (es.: HPLC con estrazione in fase solida) alla fotometria.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

**Gravidanza:** gli studi su animali non hanno mostrato un effetto teratogeno o altri effetti potenzialmente nocivi per il feto. Sebbene non ci siano studi adeguati e controllati su donne gravide, il sotalolo cloridrato ha dimostrato di passare la placenta ed è stato riscontrato nel liquido amniotico. I composti beta-bloccanti possono ridurre la perfusione placentare, e ciò può indurre morte del feto o parto prematuro. Inoltre, possono comparire nel feto o nel neonato alcune reazioni avverse (ipoglicemia e bradicardia). Nel neonato è aumentato il rischio di sviluppare complicazioni cardiache e polmonari. Pertanto SOTALEX deve essere usato in gravidanza solo in caso di effettivo bisogno e comunque quando si valuti il beneficio del trattamento superiore al rischio per il feto. In questi casi, il neonato deve essere monitorato molto accuratamente per 48-72 ore dalla nascita, se non fosse stato possibile sospendere il trattamento nella madre 2-3 giorni prima del parto.

**Allattamento:** SOTALEX è escreto nel latte degli animali da laboratorio ed è stato rinvenuto nel latte materno. A causa delle reazioni avverse potenziali che si possono verificare in corso di allattamento, durante l'assunzione di SOTALEX occorre decidere se interrompere l'allattamento o sospendere l'assunzione della terapia, in dipendenza dall'importanza del farmaco per la madre.

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

Le possibili reazioni avverse come problemi alla vista e vertigini possono alterare la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi indesiderati riportati più frequentemente sono dovuti alle sue proprietà beta-bloccanti. Gli eventi avversi sono normalmente di natura transitoria e raramente necessitano dell'interruzione o della sospensione del trattamento. Tali eventi includono: dispnea, affaticabilità, vertigini, cefalea, febbre, eccessiva bradicardia e/o ipotensione. Qualora intervengano, tali effetti indesiderati scompaiono normalmente con la riduzione del dosaggio. La proaritmia, inclusa la torsione di punta, viene considerata come l'evento avverso più importante (vedere paragrafo 4.4).

##### Aritmia

Sono stati condotti con SOTALEX orale diversi studi clinici su un totale di 3256 pazienti con aritmie cardiache (1363 dei quali con tachicardia ventricolare sostenuta). 2451 pazienti hanno ricevuto il farmaco per almeno 2 settimane. Gli eventi avversi più significativi sono stati la torsione di punta e l'insorgenza di nuove aritmie ventricolari gravi (vedere paragrafo 4.4) che si sono verificate nelle percentuali riportate nella seguente tabella:

Popolazione studiata

	TV/FV (N = 1.363)	TVNS/BPV (N = 946)	ASV (N = 947)
torsione di punta	4,1%	1,0%	1,4%
TVS/FV	1,2%	0,7%	0,3%

TV = tachicardia ventricolare;

FV = fibrillazione ventricolare;

TVNS = tachicardia ventricolare non sostenuta;

BPV = battito prematuro ventricolare; ASV = aritmia sopra-ventricolare.

Complessivamente, si sono verificate interruzioni del trattamento dovute ad eventi avversi nel 18% dei pazienti studiati per aritmie. Gli eventi avversi che più frequentemente hanno portato alla sospensione della terapia con SOTALEX sono stati: stanchezza 4%, bradicardia (< 50 bpm) 3%, dispnea 3%, eventi proaritmici 2%, astenia 2% e vertigini 2%.

Di seguito vengono riportati, elencati per apparati interessati, gli eventi avversi considerati correlati con il farmaco, insorti nell'1% o più dei pazienti trattati con SOTALEX:

Sistema Cardiovascolare: bradicardia, dispnea, dolore toracico, palpitazioni, edema, anomalie

dell'ECG, ipotensione, proartimia, sincope, insufficienza cardiaca, presincope.

Dermatologici: rash.

Apparato Digerente: nausea/vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza.

Sistema Muscoloscheletrico: crampi.

Sistema Nervoso: affaticabilità, vertigini, astenia, stordimento, cefalea, disturbi del sonno, depressione, parestesie, alterazioni del tono dell'umore, ansia.

Apparato Urogenitale: disfunzioni sessuali.

Generali: disturbi della vista e dell'udito, alterazioni del gusto e febbre.

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/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio:

Episodi di sovradosaggio, intenzionale o accidentale, hanno raramente causato il decesso. L'emodialisi è in grado di ridurre significativamente i livelli di SOTALEX nel plasma.

Sintomi e trattamento: i segni che più comunemente possono insorgere in caso di sovradosaggio sono: bradicardia, scompenso cardiaco, ipotensione, broncospasmo e ipoglicemia. In casi di sovradosaggio intenzionale di SOTALEX di grande entità (2-16 g) possono essere riscontrati i seguenti eventi clinici: ipotensione, bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT, complessi ventricolari prematuri, tachicardia ventricolare, torsione di punta. Nel caso di sovradosaggio, la terapia con SOTALEX deve essere sospesa ed il paziente strettamente osservato. Ove richiesto, si suggeriscono i seguenti interventi terapeutici:

Bradycardia: atropina, un altro farmaco anticolinergico, un agonista beta-adrenergico o un "pacing cardiaco" transvenoso.

Blocco atrioventricolare (II-III grado): "pacing cardiaco" transvenoso.

Ipotensione: l'adrenalina piuttosto dell'isoproterenolo o della nor-adrenalina può essere utile, dipende dai fattori associati.

Broncospasmo: aminofillina o un agonista beta<sub>2</sub>-adrenergico per via aerosol.

Torsione di punta: cardioversione elettrica, "pacing cardiaco" transvenoso, adrenalina e/o solfato di magnesio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica**: betabloccanti, non selettivi, non associati. **Codice ATC**: C07AA07.

**Meccanismo d'azione**. SOTALEX (sotalolo cloridrato) è un agente bloccante non selettivo dei recettori adrenergici di tipo beta<sub>1</sub> e beta<sub>2</sub>, sprovvisto di attività simpaticomimetica intrinseca (ISA) e di attività stabilizzatrice di membrana (ASM). Come altri beta-bloccanti, SOTALEX inibisce l'increzione della renina. È stato documentato, dopo somministrazione di SOTALEX, un effetto renino-soppressivo significativo sia a riposo che sotto sforzo.

La sua attività beta-bloccante induce una riduzione della frequenza cardiaca ed una limitata riduzione nella contrattilità del miocardio. Tali modificazioni riducono il consumo di ossigeno ed il lavoro a livello cardiaco.

SOTALEX è dotato di proprietà antiaritmiche proprie sia dei beta-bloccanti (Classe II di Vaughan-Williams) che dei farmaci antiaritmici (Classe III di Vaughan-Williams), che consistono in un prolungamento della durata del potenziale d'azione delle cellule miocardiche.

SOTALEX non ha effetti conosciuti sulla fase di deflessione rapida del potenziale d'azione (fase di depolarizzazione). SOTALEX prolunga uniformemente la durata del potenziale d'azione del miocardio ritardando esclusivamente la fase di ripolarizzazione. Gli effetti principali consistono nel prolungamento del potenziale d'azione a livello del miocardio atriale, del miocardio ventricolare e delle vie di conduzione accessorie.

Le proprietà antiaritmiche di Classe II e III possono evidenziarsi sul tracciato ECG attraverso un allungamento degli intervalli PR, QT e QTc (QT corretto per la frequenza cardiaca).

Gli isomeri destro e levogiro del sotalolo cloridrato hanno effetti antiaritmici riconducibili alla Classe III di Vaughan-Williams, mentre l'attività beta-bloccante è dovuta all'isomero levogiro. Sebbene un beta-blocco significativo sia riscontrabile già a dosi giornaliere di 25 mg, è necessario salire sino a dosi giornaliere di oltre 160 mg per apprezzare degli effetti antiaritmici di Classe III.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità di SOTALEX è maggiore del 90%, la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta tra le 2,5 e le 4 ore, mentre lo stato stazionario si ottiene in circa 2-3 giorni. L'assorbimento risulta ridotto approssimativamente del 20% quando SOTALEX viene somministrato in concomitanza ad un pasto normale.

Nell'intervallo posologico di 40-640 mg/die, SOTALEX mostra una cinetica lineare, essendo la concentrazione ematica proporzionale alla dose somministrata per os.

La distribuzione di SOTALEX avviene nei compartimenti centrali (plasma) e periferici, dove l'emivita di eliminazione risulta di 10-20 ore. SOTALEX non si lega con le proteine plasmatiche e non viene metabolizzato. Si assiste infine ad una minima variabilità tra i diversi soggetti nei livelli plasmatici del farmaco.

La farmacocinetica degli isomeri destro- e levogiro del sotalolo risulta sovrapponibile. SOTALEX attraversa la barriera emato-encefalica in maniera molto limitata, essendo ritrovato in concentrazioni del 10% nel liquido cerebrospinale rispetto a quelle plasmatiche. La principale via di eliminazione è quella renale. Approssimativamente l'80%-90% della dose è escreta immutata attraverso le urine, mentre il farmaco rimanente viene eliminato attraverso le feci. In caso di insufficienza renale sono necessarie opportune riduzioni della posologia (vedere paragrafo 4.4).

L'età non altera significativamente la farmacocinetica di SOTALEX, sebbene in casi di disfunzione renale nell'anziano si possa assistere ad una riduzione del livello di escrezione del farmaco e al conseguente accumulo farmacologico.

**Proprietà emodinamiche.** Nell'uomo SOTALEX produce riduzioni significative della frequenza e della gittata cardiaca, senza alterazioni del volume di eiezione. In studi clinici prospettici condotti in soggetti aritmici, somministrando dosi di SOTALEX per os comprese tra 160 e 640 mg/die, è stata riscontrata una riduzione della frequenza cardiaca del 21-24% mentre la pressione arteriosa sistolica e diastolica sono risultate ridotte di circa l'8%.

La tachicardia da sforzo o indotta dalla somministrazione di isoproterenolo è neutralizzata da SOTALEX, mentre le resistenze periferiche aumentano di poco in alcuni pazienti. SOTALEX non modifica significativamente la pressione arteriosa sistemica e polmonare nei soggetti normotesi. In pazienti ipertesi, SOTALEX produce evidenti riduzioni della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Sebbene SOTALEX sia normalmente ben tollerato, si deve prestare particolare attenzione ai pazienti con ridotta riserva cardiaca poiché può verificarsi un deterioramento della funzione ventricolare.

**Proprietà elettrofisiologiche.** Nell'uomo gli effetti elettrofisiologici di Classe II (beta-bloccanti) di SOTALEX si manifestano con un aumento della durata del ciclo del nodo del seno (battito cardiaco rallentato), una riduzione della conduzione a livello del nodo atrio-ventricolare ed un aumento del periodo refrattario del nodo atrio-ventricolare. Gli effetti elettrofisiologici di Classe III consistono nel prolungamento del potenziale d'azione monofasico atriale e ventricolare, nel prolungamento del periodo refrattario effettivo del miocardio ventricolare e delle vie di conduzione accessorie atrio-ventricolari (ove presenti), sia in senso anterogrado che in senso retrogrado. Dopo somministrazione orale di dosi comprese tra 160 e 640 mg/die, viene evidenziato all'ECG un incremento medio, dose dipendente, della durata del QT di 40-100 msec e di 10-40 msec nel QTc (vedere paragrafo 4.4). Non vengono riscontrate alterazioni significative a carico dell'intervallo QRS.

**Studi clinici.** Lo studio ESSEM (Electrophysiologic Study Versus Electrographic Monitoring) è stato disegnato per confrontare due diversi criteri di scelta della terapia antiaritmica (Studio elettrofisiologico - SEF - vs. monitoraggio dinamico dell'ECG secondo Holter) in pazienti con una storia di tachicardia ventricolare sostenuta (TVS) o fibrillazione ventricolare (FV), nei quali TVS/FV erano inducibili anche attraverso lo SEF e si riscontravano almeno 10 o più contrazioni premature ventricolari/ora all'Holter. La risposta terapeutica globale, in acuto, valutata limitatamente al primo farmaco randomizzato nello studio, è stata del 39% per il sotalolo rispetto al 30% evidenziato per gli altri farmaci. Quando la risposta della terapia veniva valutata in base alla capacità di sopprimere le

aritmie indotte dal test elettrofisiologico, il sotalolo evidenziava una risposta del 36% rispetto al 13% riportato dall'insieme degli altri farmaci. Usando come criterio di efficacia farmacologica la riduzione delle aritmie evidenziate nel corso dell'Holter, il sotalolo ha prodotto una percentuale di risposta del 41% rispetto al 45% degli altri farmaci. Tra i pazienti che rispondevano in acuto, e che venivano mantenuti in terapia a lungo termine, il sotalolo dimostrava una migliore sopravvivenza durante i 2 anni di follow-up rispetto agli altri farmaci di confronto (Mortalità = 13% vs 22%). Venivano inoltre evidenziate, nello stesso periodo, una minore incidenza di TV (30% vs 60%) ed una minor frequenza di interruzione del trattamento (38% vs 75-80%) per il gruppo trattato con sotalolo. La dose di sotalolo più comunemente usata è stata di 320-480 mg/die (66% dei pazienti), mentre il 16% dei pazienti hanno assunto un dosaggio  $\leq$  240 mg/die ed il 18% una dose  $\geq$  640 mg/die.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Carcinogenesi, mutagenesi, riproduzione

Non è stato osservato alcun segno di attività carcinogenetica sia in ratti trattati per 24 mesi con dosi orali di sotalolo circa 30 volte (137-275 mg/kg/die) superiori a quelle consigliate negli uomini, che in topi trattati per 24 mesi con dosi di circa 450/750 volte maggiori (4141/7122 mg/kg/die) alla dose terapeutica. Non è stata inoltre riscontrata alcuna riduzione significativa nella fertilità di ratti trattati con dosi orali pari a 1000 mg/kg/die (circa 100 volte il massimo raccomandato nell'uomo) prima dell'accoppiamento, fatta eccezione per una piccola riduzione nella numerosità della prole.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, silice colloidale anidra, acido stearico, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister 40 compresse.

### **6.6 Precauzione particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l. - Via Virgilio Maroso, 50 - Roma

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sotalex 80 mg compresse - 40 compresse A.I.C. N° 023245020.

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Maggio 2010.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**