

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

Sotalolo Mylan Generics 80 mg compresse

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa contiene: sotalolo cloridrato 80 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compresse

Compressa bianca piatta con i bordi smussati con "SL" linea di frattura "80" da un lato e bianco sul retro, di circa 7 millimetri di diametro. La compressa può essere suddivisa in due metà uguali.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sotalolo è indicato negli adulti per:

Aritmie ventricolari:

- Trattamento delle tachiaritmie ventricolari che mettono in pericolo la vita
- Trattamento sintomatico di tachiaritmie ventricolari non sostenute

Aritmie sopraventricolari:

- Profilassi della tachicardia atriale parossistica, fibrillazione atriale parossistica, tachicardia parossistica da rientro nel nodo A-V, tachicardia parossistica da rientro A-V attraverso vie accessorie e tachicardia parossistica sopraventricolare dopo chirurgia cardiaca
- Mantenimento del ritmo sinusale dopo conversione della fibrillazione atriale o flutter atriale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'inizio del trattamento o cambiamenti nel dosaggio di Sotalolo Mylan Generics devono seguire una valutazione medica appropriata, compreso il controllo ECG con misurazione dell'intervallo QT corretto, e la valutazione della funzionalità renale, l'equilibrio elettrolitico, ed i farmaci concomitanti (vedere paragrafo 4.4).

Come con altri farmaci antiaritmici, si consiglia di iniziare l'assunzione di Sotalolo Mylan Generics e aumentare le dosi in una struttura in grado di monitorare e valutare il ritmo cardiaco. Il dosaggio deve essere individualizzato e basato sulla risposta del paziente. Eventi proaritmici possono verificarsi non solo all'inizio della terapia, ma anche dopo ogni incremento posologico.

Tenuto conto delle sue proprietà bloccanti β -adrenergiche, il trattamento con Sotalolo Mylan Generics non deve essere interrotto improvvisamente, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica (angina pectoris, prima di infarto miocardico acuto) o ipertensione, per impedire l'esacerbazione della malattia (vedere paragrafo 4.4).

È raccomandato il seguente schema posologico:

La dose iniziale è di 80 mg, somministrata singolarmente o in due dosi separate.

La dose orale di Sotalolo Mylan Generics può essere aggiustata gradualmente, mantenendo degli intervalli di 2-3 giorni tra ogni incremento posologico, onde consentire il raggiungimento dello stato stazionario e seguire il monitoraggio degli intervalli QT. La maggior parte dei pazienti risponde a una dose giornaliera da 160 a 320mg somministrata in due dosi separate ad intervalli di circa 12 ore. Alcuni pazienti con aritmie ventricolari refrattarie potenzialmente fatali possono richiedere dosi più alte come 480-640 mg/die, tuttavia, queste dosi devono essere prescritte solo se il potenziale beneficio supera il maggiore rischio di insorgenza di eventi avversi, in particolare proaritmie (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Poiché sotalolo viene escreto principalmente nelle urine, il dosaggio deve essere ridotto quando la clearance della creatinina è inferiore a 60 ml/min secondo la tabella seguente:

| Clearance della creatinina (ml/min) | Dosi adattate |
|--|--|
| > 60 | Dose raccomandata di Sotalolo Mylan Generics |
| 30 – 60 | 1/2 dose raccomandata di Sotalolo Mylan Generics |
| 10 – 30 | 1/4 dose raccomandata di Sotalolo Mylan Generics |
| < 10 | Evitare |

A causa di un elevato rischio di proaritmie nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, deve essere posta cautela nella somministrazione di Sotalolo Mylan Generics in questi pazienti.

La clearance della creatinina può essere stimata dalla creatinina sierica dalla formula di Cockcroft e Gault:

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

Donne: idem x 0,85

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

Compromissione epatica

Poiché il sotalolo non è soggetto a metabolismo di primo passaggio, i pazienti con compromissione epatica non mostrano alcuna alterazione della clearance di sotalolo. Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Sotalolo Mylan Generics nei bambini di età inferiore ai 18 anni di età non è stata stabilita. Non vi è un uso rilevante di sotalolo nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Solo per uso orale

4.3 Controindicazioni

Sotalolo Mylan Generics non deve essere utilizzato qualora vi siano evidenze di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- sindrome del seno malato
- blocco cardiaco AV di secondo e terzo grado a meno che sia presente un pacemaker funzionante
- sindromi del QT allungato congenite o acquisite.
- torsione di punta
- bradicardia sinusale sintomatica
- insufficienza cardiaca scompensata non controllata
- shock cardiogeno
- anestesia che produce depressione miocardica
- bradicardia < 50 bpm
- feocromocitoma non trattato
- ipotensione (tranne quando sia dovuta ad aritmie)
- fenomeno di Raynaud e gravi disturbi circolatori periferici
- storia di malattia ostruttiva cronica delle vie aeree o asma bronchiale
- acidosi metabolica
- insufficienza renale (clearance della creatinina <10 ml / min)
- la somministrazione endovenosa dei calcio antagonisti verapamil o diltiazem o altri agenti antiaritmici (come la disopiramide) è controindicata nei pazienti trattati con sotalolo cloridrato (tranne nel caso della medicina di terapia intensiva).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego

Brusca sospensione

Ipersensibilità alle catecolamine è osservata nei pazienti che hanno interrotto la terapia con i beta-bloccanti. Casi occasionali di esacerbazione di angina pectoris, aritmie, e in alcuni casi, infarto del miocardio sono stati riportati dopo l'interruzione brusca della terapia beta-bloccante. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando viene sospesa la terapia cronica di sotalolo, in particolare quelli con cardiopatia ischemica. Se possibile, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto in un periodo di una o due settimane. Poiché la malattia coronarica è comune e può essere non identificata nei pazienti trattati con sotalolo, una brusca interruzione in pazienti con antiaritmie può smascherare una latente insufficienza coronarica. Inoltre si può sviluppare ipertensione.

Proaritmie

L'effetto avverso più pericoloso dei farmaci antiaritmici di classe III è l'aggravamento di preesistenti aritmie o la comparsa di nuove aritmie. I farmaci che prolungano l'intervallo QT possono causare la torsione di punta, una tachicardia ventricolare polimorfa associata con il prolungamento dell'intervallo QT. L'esperienza fino ad oggi indica che il rischio di torsioni di punta è associato al prolungamento dell'intervallo QT, alla riduzione della frequenza cardiaca, alla riduzione del potassio e magnesio sierico (es. come conseguenza dell'uso del diuretico), alle alte concentrazioni plasmatiche di sotalolo (es. come conseguenza di sovradosaggio o insufficienza renale), e all'uso concomitante di sotalolo e altri medicinali quali antidepressivi ed antiaritmici di Classe I che sono stati associati a torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5). Le donne possono essere a rischio maggiore di sviluppare torsioni di punta.

Il monitoraggio ECG immediatamente prima o dopo gli episodi di solito rivela un significativo prolungamento dell'intervallo QT e un significativo prolungamento dell'intervallo QTc. Negli studi clinici sotalolo in genere non è stata somministrato a pazienti il cui intervallo QTc pre-trattamento superava i 450 msec. Sotalolo deve essere gradualmente aggiustato con molta cautela nei pazienti con intervalli QT prolungati.

L'incidenza di torsioni di punta è dose-dipendente. Torsioni di punta si verificano in genere entro 7 giorni dall'inizio della terapia o di aumento della dose, e terminano spontaneamente nella maggior parte dei pazienti. Sebbene la maggior parte degli episodi di torsione di punta sono auto-limitanti o associati a sintomi (es. sincope), possono progredire fino alla fibrillazione ventricolare.

Studi clinici per l'aritmia

Durante gli studi clinici, il 4,3% dei 3257 pazienti con aritmie hanno sperimentato una nuova o peggiorata aritmia ventricolare, inclusa tachicardia ventricolare sostenuta (circa 1%) e torsione di punta (2,4%). Inoltre, in circa l'1% dei pazienti, i decessi sono stati considerati possibilmente correlati al farmaco. Nei pazienti con altre, meno gravi, aritmie ventricolari e aritmie sopraventricolari, l'incidenza di torsione di punta è stata dell'1% e dell'1,4%, rispettivamente.

Le proaritmie gravi, incluso la torsione di punta, sono state dose-correlate come di seguito indicato:

| Percentuale di incidenza di gravi proaritmie* per dose in pazienti con VT / VF prolungato | | |
|--|---------------------------------------|---------------------|
| Dose giornaliera (mg) | Incidenza di gravi Proaritmie* | 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 nuove VT/VF sostenute

In studi clinici su pazienti con tachicardia ventricolare/VF sostenuta, l'incidenza di grave proaritmia (torsioni di punta o nuove VT/VF sostenute) è stata <2% a dosi fino a 320 mg. L'incidenza è più che raddoppiata a dosi più elevate.

Altri fattori di rischio per le torsioni di punta sono stati il prolungamento eccessivo del QTC e la storia di cardiomegalia o di insufficienza cardiaca congestizia. I pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta e una storia di insufficienza cardiaca congestizia hanno il più alto rischio di proaritmia gravi (7%).

Eventi proaritmici devono essere previsti non solo all'inizio della terapia, ma ad ogni aggiustamento della dose verso l'alto: gli eventi tendono a verificarsi entro 7 giorni dall'inizio della terapia o con un aumento della dose. Iniziare la terapia a 80 mg con l'aumento graduale della dose riduce successivamente il rischio di proaritmia. In pazienti che stanno già ricevendo sotalolo, deve essere usato con cautela se il QTC è maggiore di 500 msec durante la terapia, e deve essere presa in seria considerazione la riduzione della dose o la sospensione della terapia quando l'intervallo QTC supera 550 msec. A causa dei molteplici fattori di rischio associati alla torsione di punta, tuttavia, è necessario prestare cautela a prescindere dall'intervallo QTC.

Disturbi elettrolitici

Sotalolo Mylan Generics non deve essere usato in pazienti con ipopotassiemia o ipomagnesiemia prima della correzione degli squilibri; queste condizioni possono prolungare la durata dell'intervallo QT, e aumentare il potenziale di torsioni di punta. Particolare attenzione deve essere posta all'equilibrio elettrolitico e acido-base in pazienti con diarrea grave o prolungata o di pazienti che ricevevano un trattamento concomitante di farmaci depletori di magnesio e/o di potassio.

Insufficienza cardiaca congestizia

I beta-bloccanti possono ulteriormente deprimere la contrattilità miocardica e precipitare l'insufficienza cardiaca più grave. Si consiglia cautela quando si inizia la terapia nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra controllata dalla terapia (es. ACE inibitori, diuretici, digitale, ecc.); si consiglia una bassa dose iniziale e un'attenta titolazione della dose.

IM recenti

In pazienti post-infartuati con disfunzione ventricolare sinistra, devono essere attentamente valutati i rischi rispetto ai 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 di studi clinici che coinvolgono farmaci antiaritmici (cioè apparente aumento della mortalità) suggeriscono che sotalolo deve essere evitato nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$ senza aritmie ventricolari gravi.

Alterazioni dell'elettrocardiogramma

Prolungamento eccessivo dell'intervallo QT, > 500 msec, può essere un segno di tossicità e deve essere evitato (vedi Proaritmie sopra). Bradicardia sinusale è stata osservata molto comunemente in pazienti aritmici trattati con sotalolo nel corso degli studi clinici. La bradicardia aumenta il rischio di torsioni di punta. Pausa, arresto e disfunzione del nodo del seno si verificano in meno dell'1% dei pazienti. L'incidenza del blocco AV di 2° o 3° grado è di circa 1%.

Anafilassi

Pazienti con una storia di reazione anafilattica ad una varietà di allergeni possono avere una reazione più grave quando si ripete l'esposizione ripetuta durante l'assunzione di beta-bloccanti. I pazienti con una storia di reazioni da ipersensibilità grave e i pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione corrono un rischio superiore di sviluppare reazioni anafilattiche gravi. Il sotalolo cloridrato, perciò, deve essere somministrato a tali pazienti solo se assolutamente indicato. Questi pazienti possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegate per trattare la reazione allergica.

Anestesia

Come con altri beta-bloccanti, Sotalolo Mylan Generics deve essere usato con cautela nei pazienti sottoposti a chirurgia e in associazione con anestetici che causano depressione miocardica, quali ciclopropano o tricloroetilene.

Sotalolo può essere somministrato con cautela nei pazienti con malattie respiratorie ostruttive purché un'adeguata vigilanza sia mantenuta. Se si sviluppa un aumento della resistenza delle vie aeree deve essere tenuta in considerazione la sospensione del beta-bloccante, in funzione del grado di resistenza delle vie aeree e del vantaggio derivato dai beta-bloccanti.

Diabete Mellito

Sotalolo Mylan Generics deve essere usato con cautela nei pazienti con diabete (in particolare diabete labile), o con pregressi episodi di ipoglicemia spontanea, dal momento che i beta-bloccanti possono mascherare alcuni segni importanti premonitori di ipoglicemia acuta, ad esempio tachicardia.

Tireotossicosi

I beta-bloccanti possono mascherare alcuni segni clinici di ipertiroidismo (ad esempio, tachicardia). Pazienti con sospetto di sviluppo di tireotossicosi devono essere gestiti con attenzione per evitare la sospensione brusca del beta-bloccante che può essere seguito da un aggravamento dei sintomi di ipertiroidismo, tra cui tempesta tiroidea.

Compromissione epatica

Poiché sotalolo non è soggetto a metabolismo di primo passaggio, i pazienti con compromissione epatica non mostrano alcuna alterazione della clearance di sotalolo.

Compromissione renale

Sotalolo viene eliminato principalmente per via renale attraverso la filtrazione glomerulare e in piccola parte tramite secrezione tubulare. C'è un rapporto diretto tra la funzione renale, misurata dalla creatinina sierica o clearance della creatinina, e l'emivita di eliminazione di sotalolo e la sua escrezione urinaria. La dose deve essere aggiustata in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Feocromocitoma

Il sotalolo cloridrato non deve essere somministrato a pazienti con feocromocitoma a meno che non siano sottoposti contemporaneamente ad una terapia a con alfa-bloccanti (

Psoriasi

Sono stati riportati casi rari di esacerbazione dei sintomi della psoriasi vulgaris da parte di farmaci beta-bloccanti.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Antiaritmici

I farmaci antiaritmici di classe I, come disopiramide, chinidina, procainamide e flecainide ed altri farmaci antiaritmici di Classe III, come amiodarone e bepridil non sono raccomandati come terapia concomitante al Sotalolo Mylan Generics, a causa della loro capacità di prolungare il periodo refrattario (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di altri beta-bloccanti con Sotalolo Mylan Generics può provocare effetti additivi di classe II (riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca).

Altri farmaci che prolungano l'intervallo QT

Sotalolo Mylan Generics deve essere somministrato con estrema cautela in combinazione con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT, quali fenotiazine, antidepressivi triciclici o tetraciclici (imipramina, maprotilina), antistaminici (terfenadina e astemizolo). Altri farmaci che sono stati associati ad un aumentato rischio di torsioni di punta includono gli antibiotici macrolidi, alofantrina, aloperidolo, pentamidina, e antibiotici chinolonici.

Un significativo abbassamento della pressione arteriosa può risultare dall'uso concomitante di sotalolo cloridrato e antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine, oppioidi, anti-ipertensivi, diuretici e vasodilatatori.

Floctafenina

Gli agenti bloccanti beta-adrenergici possono impedire gli effetti compensatori cardiovascolari associati all'ipotensione o allo shock che possono essere indotti dalla floctafenina.

Calcio-antagonisti

Somministrazioni concomitanti di beta-bloccanti e calcio-antagonisti possono indurre fenomeni ipotensivi, bradicardia, anomalie della conduzione e insufficienza cardiaca.

Deve essere evitata la somministrazione di beta-bloccanti 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.

Diuretici depletori di potassio

Questi farmaci possono indurre ipopotassiemia o ipomagnesiemia, aumentando il rischio di torsione di punta (vedere paragrafo 4.4).

Altri farmaci depletori di potassio

L'Amfotericina B (per via EV), i corticosteroidi (somministrati per via sistemica), ed alcuni composti lassativi, possono indurre ipopotassiemia. I livelli di potassio vanno monitorati e adeguatamente corretti durante la somministrazione concomitante con Sotalolo Mylan Generics.

Clonidina

I farmaci beta-bloccanti possono potenziare l'effetto "rebound" della ipertensione osservato talvolta in seguito all'improvvisa interruzione della somministrazione di clonidina; pertanto i beta-bloccanti devono essere interrotti lentamente alcuni giorni prima della graduale interruzione della clonidina.

Glicosidi digitalici

Dosi singole e multiple di sotalolo non influenzano significativamente i livelli sierici di digossina. Eventi proaritmici erano più comuni nei pazienti trattati con sotalolo in terapia anche con glicosidi digitalici; tuttavia, questo può essere correlato alla presenza di CHF, un fattore di rischio noto per proaritmia, nei pazienti trattati con glicosidi digitalici. L'associazione dei glicosidi digitalici con beta-bloccanti può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Agenti depletori di catecolamine

L'uso concomitante di farmaci depletori di catecolamine, come la reserpina, la guanetidina, o l'alfa metildopa, con un beta-bloccante può produrre una riduzione eccessiva del tono nervoso simpatico 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 e ipoglicemizzanti orali

Può verificarsi ipoglicemia ed il dosaggio di farmaci antidiabetici può richiedere degli opportuni adeguamenti della posologia. Gli agenti beta-bloccanti possono mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (tachicardia).

Bloccanti neuromuscolari come Tubocurarina

Il blocco neuromuscolare è prolungato dagli agenti beta-bloccanti.

Beta-2-stimolanti

Normalmente, i pazienti che richiedono una terapia con farmaci beta-agonisti non devono assumere sotalolo. Tuttavia se l'associazione è ritenuta necessaria, i beta-agonisti (come salbutamolo, terbutalina e isoprenalina) potrebbero dover essere somministrati a dosaggi maggiori.

Interazioni esami di laboratorio/farmaco

La presenza di sotalolo nelle urine può far risultare dei livelli falsamente elevati di metanefrina urinaria quando misurata con metodi fotometrici. Per analizzare l'urina in pazienti con sospetto feocromocitoma, trattati con sotalolo, è necessario fare ricorso ad una determinazione HPLC con estrazione in fase solida.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi su animali con sotalolo cloridrato non hanno mostrato un effetto teratogeno o altri effetti potenzialmente nocivi per il feto. Sebbene non ci siano studi adeguati e ben controllati su donne gravide, il sotalolo cloridrato ha dimostrato di passare la placenta ed è stato riscontrato nel liquido amniotico. I composti beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, e ciò può indurre morte del feto intrauterino o parto immaturo e prematuro. Inoltre, possono comparire nel feto o nel neonato alcune reazioni avverse (specialmente ipoglicemia e bradicardia). Nel neonato è aumentato il rischio di sviluppare complicazioni cardiache e polmonari nel periodo postnatale. Pertanto Sotalolo Mylan Generics deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio del trattamento supera il rischio per il feto.

Sotalolo deve essere interrotto 48 - 72 ore prima della data presunta del parto. Se questo non è possibile, il neonato deve essere tenuto sotto controllo per 48 - 72 ore dopo la nascita per rilevare segni e sintomi di beta-blocco (ad esempio, complicanze cardiache e polmonari).

Allattamento

Molti beta-bloccanti, particolarmente quelli lipofili, passano nel latte materno anche se in misura variabile. L'allattamento al seno non è pertanto raccomandato durante la somministrazione di questi composti. Se sotalolo cloridrato viene assunto durante l'allattamento al seno, nei bambini devono essere monitorati i segni di beta-blocco.

Fertilità

Non ci sono dati clinici sulla fertilità dall'uso di questo medicinale. I dati sulla fertilità negli animali non sono disponibili.

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

Non vi sono dati disponibili ma l'insorgenza occasionale di effetti indesiderati quali capogiri o senso di fatica deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sotalolo è ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti con effetti indesiderati più frequenti derivanti dalle proprietà beta-bloccanti. Gli effetti indesiderati sono generalmente di natura transitoria e raramente richiedono la sospensione o interruzione del trattamento. Questi includono dispnea, affaticamento, capogiri, cefalea, febbre, eccessiva bradicardia e/o ipotensione. Se si manifestano, scompaiono generalmente riducendo il dosaggio. Gli effetti indesiderati più gravi sono quelli dovuti a effetti proaritmici, comprese le torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

La frequenza è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto rara ($<1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Di seguito vengono riportati gli eventi avversi considerati correlati al trattamento con sotalolo:

Disturbi psichiatrici

Comuni: depressione, confusione, disturbi del sonno, alterazione dell'umore, ansia

Non noti: allucinazioni, sogni anormali

Patologie del sistema nervoso

Comuni: capogiri, stordimento, cefalea, parestesia, disgeusia

Patologie dell'occhio

Comuni: disturbi visivi

Non noti: visione offuscata, congiuntivite, cheratocongiuntivite, lacrimazione diminuita (in particolare nei portatori di lenti a contatto).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comuni: disturbi dell'udito

Patologie cardiache

Comuni: bradicardia, dispnea, dolore toracico, palpitazioni, edema, anomalie nell'ECG, Torsione di punta, prolungamento dell'intervallo QT, disturbi della conduzione AV, tachicardia ventricolare, esacerbazione nella angina pectoris, aritmia, sincope, insufficienza cardiaca, presincope

Non noti: arresto cardiaco

Patologie vascolari

Comuni: ipotensione, esacerbazione di patologie occlusive periferiche, estremità fredde

Patologie gastro-intestinali

Comuni: nausea/vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza

Non noti: bocca secca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: Eruzione cutanea, reazioni della cute

Non noti: I medicinali ad attività betabloccante possono scatenare psoriasi, esacerbare tale condizione o dare origine a esantema psoriasico.

Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: spasmi muscolari

Patologie del sistema riproduttivo e della mammella

Comuni: disfunzione sessuale, impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: piressia, affaticamento, astenia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non noti: aumento del colesterolo totale e trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL, ipoglicemia.

Negli studi clinici, 3257 pazienti con aritmie cardiache (1363 con tachicardia ventricolare sostenuta) hanno assunto sotalolo orale, di cui 2451 ha assunto il farmaco per almeno due settimane. Gli eventi avversi più significativi sono stati la torsione di punta e altre nuove aritmie ventricolari gravi (vedere paragrafo 4.4), che si sono verificati alle seguenti percentuali:

| Popolazioni di pazienti (n = 3.257)* | | | |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | VT/VF (n=1.363) | NSVT/PVC (n=946) | SVA (n=947) |
| Torsione di punta | 4,1% | 1,0% | 1,4% |
| VT/VF sostenute | 1,2% | 0,7% | 0,3% |

* Un paziente aveva tachicardia sinusale

VT=tachicardia ventricolare; VF=fibrillazione ventricolare; NSVT=tachicardia ventricolare non sostenuta; PVC=contrazione ventricolare prematura; SVA=aritmia sopraventricolare.

Nel complesso, la sospensione a causa di eventi avversi inaccettabili è stata necessaria nel 18% di tutti i pazienti negli studi sull'aritmia cardiaca. Gli eventi avversi più comuni che portano alla sospensione del sotalolo sono elencati nella seguente tabella:

| | |
|-------------------------|----|
| - affaticamento | 4% |
| - bradicardia (<50 bpm) | 3% |
| - dispnea | 3% |
| - proaritmia | 2% |
| - astenia | 2% |
| - capogiri | 2% |

Estremità fredde e cianotiche, fenomeno di Raynaud, aggravamento dei sintomi in pazienti con claudicatio intermittens e secchezza degli occhi sono stati osservati in associazione con altri beta-bloccanti.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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.

Sintomi e trattamento del sovradosaggio: i segni più comuni di sovradosaggio sono bradicardia, insufficienza cardiaca congestizia, ipotensione, broncospasmo e ipoglicemia. Nei casi di sovradosaggio intenzionale massivo (2-16 g) di sotalolo compresse, sono stati osservati i seguenti risultati clinici: ipotensione, bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT, complessi ventricolari prematuri, tachicardia ventricolare, torsioni di punta.

In caso di sovradosaggio, la terapia con sotalolo deve essere interrotta e il paziente deve essere posto sotto stretta osservazione. Inoltre, se necessario, sono consigliate le seguenti misure terapeutiche:

Bradycardia: 0,5-2 mg di atropina endovena, un altro farmaco anticolinergico, un agonista beta-adrenergico (isoprenalina, iniezione lenta endovena di 5 microgrammi al minuto fino a 25 microgrammi) o un *pacinig* cardiaco transvenoso.

Blocco atrioventricolare di II e III grado: *pacinig* cardiaco transvenoso.

Ipotensione: l'adrenalina, piuttosto dell'isoprenalina o della noradrenalina può essere utile, a seconda dei fattori associati.

Broncospasmo: aminofillina o somministrazione per aerosol di un beta2-stimolante;

Torsioni di punta: trattamento con cardioversione, *pacinig* cardiaco transvenoso, adrenalina e/o solfato di magnesio.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti Betabloccanti, non selettivi. Codice ATC: C07AA07.

D,1 Sotalolo è un agente bloccante idrofilico non selettivo dei recettori β -adrenergici sprovvisto di attività simpaticomimetica intrinseca o di attività stabilizzatrice di membrana.

Sotalolo Mylan Generics è dotato sia di proprietà bloccanti i beta-adrenorecettori (Classe II di Vaughan-Williams), sia di proprietà antiaritmiche che consistono in prolungamento della durata del potenziale d'azione cardiaco (Classe III di Vaughan-Williams). Sotalolo non ha effetti conosciuti sulla velocità di recupero verso l'alto e quindi nessun effetto sulla fase di depolarizzazione.

Sotalolo prolunga uniformemente la durata del potenziale d'azione del miocardio ritardando la fase di ripolarizzazione. Gli effetti principali consistono nel prolungamento dei periodi refrattari effettivi delle vie di conduzione atriali, ventricolari e 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) senza alcuna alterazione significativa nella durata dell'intervallo QRS.

Gli isomeri d- e l- del sotalolo hanno effetti antiaritmici di Classe III simili mentre l'isomero l- è responsabile praticamente di tutta l'attività beta-bloccante. Sebbene un beta-blocco significativo può verificarsi già a dosi giornaliere a partire da 25 mg, gli effetti antiaritmici di Classe III si vedono solitamente con le dosi giornaliere superiori a 160 mg .

L'attività bloccante β -adrenergica causa una riduzione della frequenza cardiaca (effetto cronotropo negativo) e una limitata riduzione della forza di contrazione (effetto inotropo negativo). Queste modifiche cardiache riducono il consumo di ossigeno del miocardio e del lavoro cardiaco. Come altri beta-bloccanti, sotalolo inibisce il rilascio di renina. È stato documentato un effetto renino-soppressivo significativo di sotalolo sia a riposo sia sotto sforzo. Come altri agenti beta adrenergici, Sotalolo Mylan Generics induce una riduzione graduale ma significativa della pressione sanguigna sia sistolica sia diastolica in pazienti ipertesi. Il controllo della pressione sanguigna nelle 24 ore viene mantenuto sia in posizione supina che in posizione verticale con una singola dose giornaliera.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di sotalolo orale è essenzialmente completa (maggiore del 90%). Dopo somministrazione orale, 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 viene somministrato in concomitanza ad un pasto normale, rispetto alla condizione di digiuno. Nell'intervallo posologico di 40-640 mg/die, Sotalolo Mylan Generics mostra una proporzionalità con la dose rispetto ai livelli plasmatici.

Distribuzione

La distribuzione avviene nei compartimenti centrali (plasma) e periferici, dove l'emivita di eliminazione risulta di 10-20 ore. Sotalolo 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. Sotalolo attraversa la barriera emato-encefalica in maniera molto limitata, essendo ritrovato in concentrazioni del 10% nel liquido cerebrospinale rispetto a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

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.

Pazienti con compromissione renale

In caso di compromissione renale sono necessarie opportune riduzioni della posologia (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non pertinente

6. Proprietà farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrogeno fosfato di calcio
Amido di mais
Povidone K30
Sodio glicolato amido (Tipo A)
Talco
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone: 5 anni
Blister: 4 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Contenitori di polipropilene

Tenere il recipiente ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

Confezioni blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone: Contenitore di polipropilene con chiusura di polietilene a spinta a prova di manomissione e Jayfilla di polietilene a bassa densità.

Blister: PVC opaco unito a stagnola di alluminio mediante lacca termosaldata.

Confezioni: 20, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 100 e 300 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mylan S.P.A
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano, Italia

8. Numero di autorizzazione all'immissione in commercio

20 compresse da 80 mg in flacone PPE – AIC n. 035453012
28 compresse da 80 mg in flacone PPE – AIC n. 035453024
30 compresse da 80 mg in flacone PPE – AIC n. 035453036
40 compresse da 80 mg in flacone PPE – AIC n. 035453048
50 compresse da 80 mg in flacone PPE – AIC n. 035453051
60 compresse da 80 mg in flacone PPE – AIC n. 035453063
100 compresse da 80 mg in flacone PPE – AIC n. 035453075
300 compresse da 80 mg in flacone PPE – AIC n. 035453087
20 compresse da 80 mg in blister opaco PVC/AL – AIC n. 035453099
28 compresse da 80 mg in blister opaco PVC/AL – AIC n. 035453101
30 compresse da 80 mg in blister opaco PVC/AL – AIC n. 035453113
40 compresse da 80 mg in blister opaco PVC/AL – AIC n. 035453125
50 compresse da 80 mg in blister opaco PVC/AL – AIC n. 035453137
60 compresse da 80 mg in blister opaco PVC/AL – AIC n. 035453149
100 compresse da 80 mg in blister opaco PVC/AL – AIC n. 035453152
300 compresse da 80 mg in blister opaco PVC/AL – AIC n. 035453164
90 compresse da 80 mg in blister PVC/AL - AIC n. 035453176

9. Data della prima autorizzazione / del rinnovo dell'autorizzazione

27 settembre 1994

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO