

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RYTMOBETA 80 mg compresse
RYTMOBETA 160 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RYTMOBETA 80 mg compresse

Una compressa contiene:

- Principio attivo: sotalolo cloridrato 80 mg;
- Eccipiente con effetti noti: lattosio.

RYTMOBETA 160 mg compresse

Una compressa contiene:

- Principio attivo: sotalolo cloridrato 160 mg;
- Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Tachiaritmie sopraventricolari sintomatiche che richiedono un trattamento, quali tachicardia del nodo atrioventricolare, tachicardia sopraventricolare con sindrome di WPW (sindrome di Wolff-Parkinson-White) o fibrillazione atriale parossistica.
- Tachiaritmie ventricolari sintomatiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il seguente dosaggio è indicato per pazienti adulti:

80 mg di sotalolo 2-3 volte al giorno o 160 mg di sotalolo 2 volte al giorno.

Per l'aggiustamento individuale del dosaggio, dovrebbero essere tenuti in considerazione la riduzione della frequenza cardiaca (non inferiore ai 50 battiti per minuto) e l'efficacia clinica.

L'inizio della somministrazione e l'adeguamento del dosaggio di sotalolo, in caso di tachiaritmie ventricolari, richiede una accurata supervisione cardiologica e deve essere effettuato in presenza di equipaggiamento cardiologico di emergenza, inclusa una strumentazione in grado di monitorare strettamente il paziente.

Per tutta la durata del periodo di trattamento, dovrebbe essere effettuato un monitoraggio ad intervalli regolari ad esempio effettuando ECG standard ad intervalli di un mese ed ECG 24 ore (monitor Holter) ogni tre mesi e, se necessario, ECG sotto sforzo.

La terapia deve essere aggiustata in caso di peggioramento di uno dei parametri, come un prolungamento dell'intervallo QRS o dell'intervallo QT più del 25%, oppure dell'intervallo PQ più del 50%, o il prolungamento del QT più di 500 ms, oppure l'incremento di frequenza o gravità dell'aritmia cardiaca.

Adulti

Incrementi di dose non dovrebbero essere tentati fino a quando il paziente non ha ricevuto il trattamento per almeno 2-3 giorni.

I pazienti con storia di infarto del miocardio o insufficienza cardiaca grave, devono essere monitorati con particolare attenzione nella fase di titolazione di questo farmaco antiaritmico.

In pazienti con infarto del miocardio e/o aritmie o che sono stati sottoposti a terapia a lungo termine, il farmaco deve essere sospeso gradualmente poiché una brusca interruzione può avere un effetto dannoso sulla condizione clinica.

Tachicardia ventricolare sintomatica grave

La dose iniziale è di 80 mg di sotalolo cloridrato due volte al giorno.

Se necessario la dose giornaliera può essere aumentata a 80 mg di sotalolo cloridrato tre volte al giorno o 160 mg di sotalolo cloridrato due volte al giorno. Nel caso di aritmia pericolosa per la vita e, se necessario, la dose può essere incrementata fino a 480 mg al giorno in due o tre singole dosi. In questi casi le dosi devono essere incrementate solamente se i potenziali benefici superano il rischio più alto di gravi effetti collaterali (in particolare effetti proaritmici).

Tachicardia sopraventricolare grave che necessita di trattamento

La dose iniziale è di 80 mg di sotalolo cloridrato due volte al giorno.

Se la dose è ben tollerata ma non sufficientemente efficace, la dose può essere incrementata a 80 mg di sotalolo cloridrato tre volte al giorno. Questa dose non deve essere superata in pazienti con fibrillazione atriale parossistica. In pazienti con fibrillazione atriale cronica la dose può essere incrementata a non più di 160 mg di sotalolo cloridrato se la dose iniziale non era sufficientemente efficace ma ben tollerata.

Popolazioni speciali

Dosaggio nei pazienti con alterata funzionalità renale

Poiché è escreto esclusivamente attraverso i reni, il dosaggio di sotalolo deve essere adeguato alla clearance renale nei pazienti con insufficienza renale monitorando la frequenza cardiaca (non inferiore a 50 battiti per minuto) e la risposta clinica.

In caso di insufficienza renale è necessaria una riduzione del dosaggio. In pazienti con insufficienza renale grave sotalolo cloridrato deve essere assunto solamente sotto ECG frequente e monitoraggio del livello sierico.

Clearance della creatinina ($\mu\text{mol/min}$)	Posologia consigliata
>60	Dose usuale
30-60	Metà dose
10-30	Un quarto di dose
<10	Controindicato

Formula di Cockcroft & Gault:

- Uomini:

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

- Donne: idem x 0,85.

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

Anziani

L'età in sé 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 "Dosaggio in pazienti con alterata funzionalità renale").

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di sotalolo cloridrato non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Durata della somministrazione

Il trattamento con sotalolo normalmente avviene per lunghi periodi. Qualsiasi interruzione di questo medicinale o qualsiasi variazione del dosaggio deve essere effettuata sotto controllo medico. La terapia con sotalolo non deve mai essere interrotta bruscamente, specialmente in pazienti con cardiopatia ischemica, anche dopo una terapia a lungo termine.

Il dosaggio deve essere diminuito gradualmente.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere assunte con un po' di liquido prima dei pasti.

Le compresse devono essere ingerite intere.

Il sotalolo cloridrato non deve essere assunto con i pasti poiché l'assorbimento del principio attivo può essere influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo (in particolare latte e latticini).

4.3 Controindicazioni

Sotalolo non deve essere assunto in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo, alle sulfonamidi, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- infarto miocardico acuto;
- anestesia che porta ad una riduzione della gittata cardiaca;

- asma grave;
- insufficienza epatica grave;
- insufficienza renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min);
- insufficienza cardiaca NYHA IV; insufficienza cardiaca congestizia;
- shock;
- blocco AV di 2°e 3°grado a meno che sia presente un pacemaker funzionante;
- blocco SA;
- malattia del nodo del seno;
- bradicardia (< 50 battiti/min);
- fattori di rischio per lo sviluppo della torsione di punta (ad esempio prolungamento del QT preesistente);
- ipokaliemia;
- ipomagnesemia;
- ipotensione;
- gravi occlusioni arteriose periferiche;
- malattie ostruttive croniche delle vie aeree;
- acidosi metabolica;
- edema della glottide;
- grave rinite allergica;
- feocromocitoma non trattato;

La somministrazione endovenosa di calcio-antagonisti tipo verapamil o diltiazem o altri farmaci antiaritmici (quali disopiramide) è controindicata in pazienti in trattamento con sotalolo cloridrato (ad eccezione che in terapia intensiva) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Somministrare con cautela in pazienti con intervallo di conduzione PR allungato, riserva cardiaca limitata e disturbi della circolazione periferica come il fenomeno di Raynaud.

Sospensione improvvisa

Nei pazienti in cui è stata interrotta la terapia con beta-bloccanti si è osservata ipersensibilità alle catecolamine.

Casi occasionali di esacerbazione di angina pectoris, aritmie e in alcuni casi infarto sono stati riportati dopo brusca interruzione della terapia con beta-bloccanti.

I pazienti devono essere attentamente monitorati quando si sospende una terapia cronica con sotalolo, in particolare quelli con cardiopatia ischemica. Se possibile, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto in un periodo da uno a due settimane. Poiché la malattia coronarica è comune e può non essere riconosciuta in pazienti che ricevono sotalolo, la sospensione brusca nei pazienti con aritmie possono smascherare latente insufficienza coronarica. Inoltre si può sviluppare ipertensione.

Anestesia

Prima di un'anestesia generale è necessario informare l'anestesista della terapia in atto. Come con altri agenti beta-bloccanti, sotalolo deve essere usato con cautela nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico e in associazione con anestetici.

L'uso concomitante di anestetici (soprattutto alotano) può aumentare il rischio

di depressione miocardica e ipotensione (poichè i betabloccanti riducono la capacità del cuore di rispondere agli stimoli riflessi simpatici mediati dal sistema beta-adrenergico). Occorre ricordare inoltre che il rischio di un calo pressorio è maggiore se si impiegano anestetici volatili.

Anafilassi

Le proprietà betabloccanti del sotalolo cloridrato possono aumentare la sensibilità dei pazienti agli allergeni ed esacerbare la gravità delle reazioni anafilattiche. 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 dopo attenta valutazione.

Questi pazienti possono non reagire alla dose standard di adrenalina usata per trattare le reazioni allergiche.

Eccipiente con effetti noti

Il medicinale contiene lattosio. Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, con deficit di Lapp-lattasi, o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

Feocromocitoma

Il sotalolo cloridrato non deve essere somministrato a pazienti con feocromocitoma a meno che non siano sottoposti contemporaneamente ad una terapia a base di alfa-bloccanti (vedere paragrafo 4.3).

Asma

Somministrare con cautela in pazienti con storia familiare di asma, in quanto in alcuni pazienti asmatici si può verificare un aumento delle resistenze delle vie aeree, che può indicare l'opportunità di sospendere la terapia. Il broncospasmo può essere risolto con i comuni broncodilatatori come il salbutamolo.

Diabete mellito

Un accurato monitoraggio medico è raccomandato in pazienti sottoposti a rigidi digiuni e diabetici con livelli ematici di glucosio molto variabili (possono essere mascherati stati ipoglicemici).

I pazienti che iniziano la terapia richiedono un attento monitoraggio per aritmia ventricolare durante la fase di titolazione della terapia antiaritmica: questa dovrebbe essere iniziata solo se è disponibile un kit di rianimazione d'emergenza e se vi è possibilità di monitoraggio. Durante il trattamento sono necessari dei regolari controlli.

Ipertiroidismo

I sintomi adrenergici possono essere nascosti. I pazienti con sospetta tireotossicosi devono essere trattati con cautela al fine di evitare un'improvvisa sospensione del beta-bloccante. Questo potrebbe portare a un potenziamento dei sintomi di ipertiroidismo, tra cui una crisi da tireotossicosi.

Proaritmia

L'effetto avverso più pericoloso di farmaci antiaritmici in pazienti con una storia di infarto del miocardio o con funzione ventricolare compromessa, è l'aggravamento di preesistenti aritmie o l'insorgenza di nuove aritmie. I farmaci che prolungano l'intervallo QT possono causare torsione di punta, tachicardia

ventricolare polimorfa associata ad un prolungamento dell'intervallo QT. L'esperienza fino ad oggi indica che il rischio di torsioni di punta è associato al prolungamento dell'intervallo QT, riduzione della frequenza cardiaca, riduzione del potassio e magnesio nel sangue (ad esempio, come in conseguenza dell'uso di un diuretico), alte concentrazioni plasmatiche di sotalolo (ad esempio, come in conseguenza di un sovradosaggio o di insufficienza renale), e con l'uso concomitante di sotalolo e di altri farmaci come gli antidepressivi e antiaritmici di classe I come la disopiramide che sono stati associati a torsione di punta (vedere paragrafo 4.5).

Il rischio di sviluppare torsione di punta può essere incrementato nelle donne.

L'incidenza della torsione di punta è dose dipendente. La torsione di punta di solito si verifica subito dopo l'inizio della terapia o dopo un incremento della dose, e termina spontaneamente nella maggioranza dei pazienti. Sebbene la maggior parte gli episodi di torsione di punta sono auto-limitanti o associati con i sintomi (per esempio sincope), possono evolvere in fibrillazione ventricolare.

Negli studi clinici in pazienti con tachicardia ventricolare con sostenuto rapporto VT/VF l'incidenza di una grave proaritmia (torsione di punta o nuovo sostenuto rapporto VT/VF) è stato < 2% con dosi inferiori a 320 mg. A dosi più elevate l'incidenza è più che raddoppiata.

Altri fattori di rischio per una torsione di punta erano: un eccessivo prolungamento dell'intervallo QTc e una storia di cardiomegalia o insufficienza cardiaca congestizia. I pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta e una storia di insufficienza cardiaca congestizia hanno il più alto rischio di grave proaritmia (7%).

Gli eventi proaritmici devono essere anticipati non solo all'inizio della terapia, ma con ogni aggiustamento incrementale delle dosi; gli eventi tendono a verificarsi entro 7 giorni dall'inizio della terapia o con un aumento della dose. Iniziando la terapia con una dose di 80 mg con graduale titolazione della dose verso l'alto si riduce il rischio di proaritmia. RYTMOBETA deve essere usato con cautela se il QTc è maggiore di 500 msec durante la terapia, e bisogna prendere in seria considerazione una riduzione della dose o la sospensione della terapia quando QTc supera 550 msec. A causa dei fattori di rischio multipli associati a torsioni di punta, comunque, si deve usare cautela indipendentemente dal QTc.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica o aritmie, la terapia dovrebbe essere attentamente valutata in modo da evitare un deterioramento del quadro clinico.

Psoriasi

I medicinali che agiscono bloccando i recettori beta-adrenergici (es. sotalolo) possono innescare in rari casi psoriasi, peggiorare i sintomi di questa malattia oppure indurre un esantema psoriasico. In pazienti con storia personale o familiare di psoriasi, questi medicinali dovrebbero essere somministrati tenendo in attenta considerazione il rapporto rischio beneficio.

Insufficienza cardiaca

I farmaci beta-bloccanti possono indebolire ulteriormente la contrattilità miocardica e portare a insufficienza cardiaca grave. Attenzione deve essere

esercitata quando si inizia a trattare i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (con, ad esempio, gli ACE-inibitori, diuretici e digitale, ecc). È indicato un basso dosaggio iniziale e un cauto incremento della dose.

Infarto miocardico recente

Nei pazienti post-infarto con ridotta funzione ventricolare sinistra, deve essere considerato il rischio rispetto al beneficio della somministrazione sotalolo. Un attento monitoraggio e aggiustamento della dose sono critici durante l'inizio e il follow-up della terapia. I risultati negativi di studi clinici condotti su farmaci antiaritmici (es. apparente aumento della mortalità) suggeriscono che l'uso di sotalolo dovrebbe essere evitato nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra <40% senza gravi aritmie ventricolari.

Alterazioni del bilancio elettrolitico

Sotalolo cloridrato non deve essere usato in pazienti con ipopotassiemia o ipomagnesemia prima di ripristinare lo stato stazionario, in quanto queste condizioni aumentano l'entità dell'intervallo QT e può aumentare il rischio di torsione di punta. In caso di diarrea grave o persistente o in caso di somministrazione concomitante di farmaci con conseguente perdita di magnesio e/o di potassio, dev'essere rigorosamente controllato il bilancio elettrolitico e acido-base.

Alterazioni nell'elettrocardiogramma

Una marcata estensione dell'intervallo QT > 550 msec. può essere indicativa di tossicità e deve essere evitata.

Bradycardia sinusale (frequenza cardiaca <50 battiti al minuto) è stata osservata nel 13% di tutti i pazienti trattati con sotalolo cloridrato in studi clinici. La bradicardia di per sé aumenta il rischio di torsione di punta. Pausa sinusale, arresto sinusale e disfunzione del nodo del seno si sono verificati in meno dell'1% di tutti i pazienti. L'incidenza del blocco AV di II o III grado è circa l'1%.

Compromissione renale

I pazienti con funzione renale alterata devono assumere dosi ridotte e devono essere monitorati.

Uso nei pazienti anziani

Il medico deve tenere in considerazione che la funzione renale può essere alterata in pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di sotalolo cloridrato nei bambini e negli adolescenti fino ai 18 anni di età.

Per chi svolge attività sportiva

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Farmaci bloccanti i canali del calcio

La somministrazione concomitante di beta-bloccanti e calcio-antagonisti ha

portato a ipotensione, bradicardia, difetti di conduzione e insufficienza cardiaca. I beta-bloccanti dovrebbero essere evitati in combinazione con cardiodepressivi calcio-antagonisti, come verapamil e diltiazem a causa degli effetti additivi sulla conduzione atrio-ventricolare e sulla funzione ventricolare.

Antiaritmici

La terapia concomitante con farmaci antiaritmici di classe I (in particolare sostanze chinidino-simili) e di altri antiaritmici di classe III, come qualunque sostanza in grado di ampliare il complesso QRS può dar luogo ad un eccessivo prolungamento dell'intervallo QT associato con un aumento del rischio di aritmia ventricolare.

L'uso concomitante di sotalolo cloridrato con altri farmaci che possiedono proprietà bloccanti i recettori beta, può portare a effetti cumulativi di classe II (riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca).

Altri farmaci capaci di prolungare l'intervallo QT

Il concomitante uso di sotalolo cloridrato e altri farmaci capaci di prolungare l'intervallo QT, come gli antidepressivi triciclici o tetraciclici (imipramina, maprotilina), gli antistaminici (astemizolo, terfenadina), antibiotici chinolonici (ad esempio sparfloxacin), gli antibiotici macrolidi (eritromicina), il probucolo, l'aloiperidolo, l'alofantrina o la terodilina, è associato ad un elevato rischio di provocare effetti proaritmici (torsione di punta).

Un significativo abbassamento della pressione arteriosa può risultare dalla concomitante somministrazione di sotalolo e antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine e narcotici, come pure anti-ipertensivi, diuretici e vasodilatatori.

Noradrenalina, clonidina and inibitori MAO

Il concomitante uso di sotalolo e noradrenalina o MAO inibitori, così come l'improvviso arresto della concomitante somministrazione di clonidina, può determinare un brusco innalzamento della pressione arteriosa.

Gli effetti cardio-depressivi di sotalolo, narcotici e antiaritmici possono essere additivi.

Agenti bloccanti neuromuscolari come le tubocurarine

Il blocco neuromuscolare causato da tubocurarine può essere intensificato dalla inibizione dei recettori beta-adrenergici. Gli anestesisti devono essere informati che il paziente è in trattamento con sotalolo.

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 che hanno ricevuto anche glicosidi digitalici; tuttavia, questi possono essere correlati alla presenza di CHF, un noto fattore di rischio per proaritmia, nei pazienti trattati con glicosidi digitalici. Associazione di glicosidi della digitale con beta-bloccanti può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Il contemporaneo utilizzo di sotalolo e reserpina, clonidina, alfa-metildopa, guanfacina e glicosidi cardiaci può indurre una significativa caduta della frequenza cardiaca oppure un rallentamento della normale conduzione

cardiaca.

Insulina e antidiabetici orali

La somministrazione contemporanea di sotalolo ed insulina oppure di antidiabetici orali può portare a ipoglicemia, specialmente durante i periodi di stress fisico. I sintomi conseguenti alla ipoglicemia (respirazione eccessiva, aumento del battito, agitazione) possono essere mascherati. È quindi molto importante monitorare i pazienti a digiuno, così come i diabetici con livelli di glucosio ematico molto variabili. In alcuni casi è necessario esaminare regolarmente il livello ematico di glucosio.

Diuretici che riducono i livelli di potassio

Durante la somministrazione contemporanea di diuretici è molto importante monitorare i livelli di potassio.

Possono verificarsi, infatti, ipokaliemia o ipomagnesiemia, aumentando il rischio di torsione di punta.

Altri farmaci che riducono i livelli di potassio

Anche l'amfotericina B (via IV), i corticosteroidi (somministrazione sistemica) e alcuni lassativi possono essere associati a ipopotassiemia. I livelli di potassio devono, pertanto, essere monitorati e corretti in modo appropriato durante la somministrazione concomitante con sotalolo.

Farmaci stimolanti i recettori beta-2

I beta-agonisti potrebbero dover essere somministrati a dosaggi aumentati quando usati in concomitanza con sotalolo.

Interazione farmacologica con i test di laboratorio

La presenza di sotalolo nelle urine può causare livelli falsamente elevati di metanefrina urinaria, misurata con metodi fotometrici.

Pazienti con sospetto di feocromocitoma e che sono trattati con sotalolo dovrebbero avere la loro urina schermata utilizzando il test HPLC con estrazione in fase solida.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

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

Gravidanza

Data la mancanza di esperienza fino ad oggi per quanto riguarda l'uso di questo farmaco durante la gravidanza, sotalolo cloridrato deve essere somministrato durante la gravidanza solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio beneficio. Il medicinale si diffonde attraverso la placenta e raggiunge nel feto concentrazioni farmacologicamente attive. Quindi, bradicardia, ipotensione e ipoglicemia possono verificarsi nel feto o nel neonato. Il trattamento deve quindi essere interrotto 48 - 72 ore prima della data prevista per il parto. Nei neonati devono essere attentamente monitorati i segni di beta- blocco per un periodo corrispondente dopo la nascita.

Allattamento

Una quantità significativa di sotalolo cloridrato viene escreto nel latte materno (20% - 23% della dose materna). Il trattamento con sotalolo cloridrato non è

raccomandato durante l'allattamento. Se sotalolo cloridrato è assunto durante l'allattamento al seno, nei bambini devono essere monitorati i segni di beta-blocco.

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

RYTMOBETA può alterare la capacità dell'individuo di guidare veicoli, di usare macchinari o di lavorare in condizioni di sicurezza precarie. Questo succede specialmente all'inizio del trattamento o quando si aumenta il dosaggio, come pure quando il medicamento è assunto con alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni sono dovuti a proprietà bloccanti dei recettori beta.

Gli effetti indesiderati sono generalmente transitori e raramente richiedono un'interruzione o sospensione del trattamento. Questi sono dispnea, stanchezza, vertigini, mal di testa, febbre, eccessiva bradicardia e / o ipotensione. Questi effetti indesiderati di solito scompaiono quando la dose viene ridotta. I principali effetti indesiderati sono una sequela di proaritmia, tra cui torsioni di punta.

Il dosaggio giornaliero deve essere ridotto nei pazienti che sviluppano bradicardia e in quelli in cui il calo pressorio tende a diventare eccessivo. Se, nonostante la riduzione del dosaggio, la bradicardia e/o l'ipotensione persistono, il farmaco deve essere sospeso. Quanto sopra è valido anche per i pazienti con pregresse difficoltà respiratorie (dispnea). L'interruzione brusca di sotalolo dovrebbe essere evitata al fine di scongiurare fenomeni di "rebound".

Gli eventi avversi clinicamente significativi osservati con il sotalolo cloridrato sono di seguito elencati per classificazione sistemica organica e valutati sulla base delle seguenti frequenze:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

Comune: (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune: (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto rara: ($< 1/10.000$)

Non nota: (Frequenza che non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA)	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipoglicemia, aumento del colesterolo totale e trigliceridi, riduzione

Classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA)	Comune	Non comune	Non nota
			delle HDL.
Disturbi Psichiatrici	Ansietà, stato confusionale, disturbo del sonno, cambiamenti d'umore, depressione.		Allucinazioni, sogni anormali.
Patologie del sistema nervoso	Sincope, presincope, capogiro, emicrania, parestesia.		
Patologie dell'occhio			Cheratite, visione offuscata, congiuntivite, lacrimazione diminuita (in particolare nei portatori di lenti a contatto).
Patologie cardiache	Torsione di punta, aritmia, dolore toracico, l'aggravamento dell'insufficienza cardiaca, bradicardia, palpitazioni, prolungamento dell'intervallo QT, disturbi della conduzione AV, tachicardia ventricolare, esacerbazione nella angina pectoris.		Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Esacerbazione di patologie occlusive periferiche, sensazione di freddo alle estremità.		

Classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA)	Comune	Non comune	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea.		
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, dispepsia, flatulenza.		Bocca secca.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazione della cute.		I medicinali ad attività betabloccante possono causare psoriasi, esacerbare tale condizione o dare origine a esantema psoriasico.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, debolezza muscolare.		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile transitoria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, febbre, astenia, edema.		
Esami diagnostici	Pressione arteriosa ridotta.		

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

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi da sovradosaggio

Sovradosaggio intenzionale o accidentale con sotalolo ha raramente portato al decesso.

I sintomi da sovradosaggio da sotalolo sono dipendenti in gran parte dalla condizione di base del miocardio (funzionalità ventricolare sinistra, aritmie cardiache).

Nell'insufficienza cardiaca grave, anche bassi dosaggi del farmaco possono provocare deterioramento delle condizioni cardiache. In rapporto al grado di sovradosaggio, il quadro clinico mostrerà principalmente sintomi cardiovascolari o a carico del sistema nervoso centrale, come: stanchezza, perdita di coscienza, dilatazione delle pupille, occasionalmente crisi miocloniche generalizzate, broncospasmo, ipoglicemia, vertigini, ipotensione, bradicardia fino all'asistolia (frequentemente è presente nell'ECG un ritmo di scappamento, prolungamento dell'intervallo QT), come pure tachicardia ventricolare atipica (torsione di punta) e sintomi di shock cardiovascolare (sia cardiogeno che ipovolemico, quali: ipotensione, bradicardia o tachicardia, vertigini, lipotimia o sincope, pallore, sudorazione, cianosi, estremità fredde, oliguria o anuria, astenia).

Terapia del sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, la terapia con sotalolo deve essere interrotta. In aggiunta alle misure generali per promuovere l'eliminazione del farmaco, devono anche essere monitorati i parametri vitali in terapia intensiva e, se necessario, corretti.

I seguenti farmaci possono essere utilizzati come antidoti:

- Aminofillina o aerosol con stimolante del recettore beta-2 per broncospasmo.
- Atropina: 0,5 mg endovenosa in bolo.
- Beta-simpaticomimetici secondo il peso corporeo e l'effetto: adrenalina, dopamina, dobutamina, isoprenalina, orciprenalina.
- Glucagone: inizialmente 0,2 mg/kg di peso corporeo in infusione rapida, seguito da 0,5 mg/kg per 12 ore.

Per la bradicardia refrattaria al farmaco, è raccomandata terapia momentanea con pacemaker. L'applicazione di un pacemaker temporaneo per il ventricolo destro è consigliato poichè l'esperienza indica che tale condizione può essere controllata quando il cuore è stimolato a 80-100 battiti/min.

Sotalolo è dializzato. Con la dialisi l'emivita di eliminazione è ridotta a $6,9 \pm 1,2$ ore. Dopo la fine della dialisi, si osserva una trascurabile salita dei livelli

ematici del farmaco. Questo aumento delle concentrazioni ematiche risulta dal rilascio di sotalolo dai compartimenti tissutali al circolo ematico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: betabloccante, non selettivo.
Codice ATC C07AA07

Il D, L- Sotalolo è un farmaco antiaritmico di classe III, idrofilico, con un pronunciato effetto di blocco dei recettori beta-adrenergici. L'effetto degli antiaritmici di classe III è causato dal prolungamento acuto del potenziale d'azione monofasico senza influenza sul tempo di conduzione. Il periodo refrattario assoluto è allungato. Questo meccanismo di azione elettrofisiologico è comune ad entrambi gli isomeri destrogiro e levogiro, ed è riscontrabile nell'atrio, nel nodo AV, nei fasci accessori e nei ventricoli.

L'effetto beta-bloccante, senza attività simpaticomimetica intrinseca, è causato dall'isomero levogiro, il quale occupa sia i recettori adrenergici beta-1 che beta-2 pressoché in ugual misura.

In rapporto al tono del sistema nervoso simpatico la sostanza abbassa i seguenti parametri: frequenza cardiaca, contrattilità miocardica, attività reninica plasmatica e aumenta il tempo di conduzione AV. A causa dell'occupazione dei recettori beta-2, può aumentare il tono della muscolatura liscia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il 75-90% di sotalolo è assorbito dal tratto gastrointestinale. A causa dello scarso effetto di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta è del 75-90%.

Il volume di distribuzione è compreso tra 1.6 e 2.4 l/Kg; il farmaco non si lega alle proteine plasmatiche.

Sotalolo è escreto esclusivamente per via renale. La clearance renale è 120 ml/min e corrisponde al totale della clearance corporea.

Per la riduzione del dosaggio in pazienti con diminuita funzionalità renale, vedere il paragrafo 4.2 riguardante la posologia e la modalità di somministrazione.

L'emivita plasmatica è approssimativamente di circa 15 ore. Questo periodo può comunque essere aumentato fino a 42 ore in caso di danno renale grave. Il picco plasmatico si raggiunge 2-3 ore dopo la somministrazione orale. Il livello plasmatico terapeutico è 1-3 mg/l. Non sono stati rilevati metaboliti farmacologicamente attivi.

La farmacocinetica non è influenzata dalla funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità cronica, genotossicità e cancerogenicità potenziale non mostrano particolari

rischi per l'uomo.

Studi tossicologici riproduzione condotto su ratti e conigli non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno di sotalolo cloridrato. Sono stati osservati peso basso alla nascita nei ratti e nei conigli, nonché densità dei recettori alterati nel cervello e cambiamenti nei modelli di comportamento nei ratti.

Tossicità acuta

DL50 (mg/kg di peso corporeo)

Animale utilizzato per l'esperimento	Modalità di somministrazione	DL50
Topo	PO IV IP	2600 166 670-790
Ratto	IP	680
Cane	IP	330

Tossicità cronica

Non sono stati riscontrati effetti tossici specifici da farmaco negli studi cronici effettuati sui ratti e sui cani.

Potenziale mutageno e oncogeno

Gli studi non hanno mostrato alcun rilevante risultato riguardo ad un potenziale effetto mutageno. Studi a lungo termine nel ratto e nel topo non hanno mostrato alcun effetto potenziale oncogeno.

Tossicità riproduttiva

Nessun effetto teratogeno è stato evidenziato nei ratti e nella cavia.

Si è avuta embriofetale in ratti con dosaggi sopra 140 mg/kg di peso corporeo/giorno. Dosaggi sopra 20 mg/kg di peso corporeo/giorno durante l'ultimo trimestre di gravidanza causano diminuzione di peso corporeo nei ratti neonati. Una densità alterata dei recettori cerebrali e variazioni del comportamento sono stati osservati in ratti esposti nel periodo prenatale al farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, amido sodio glicolato, idrossipropilcellulosa, lattosio, magnesio stearato, silice colloidale.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

RYTMOBETA 80 mg compresse

Astuccio contenente 2 blister (PVC/ alluminio) da 10 compresse.

Astuccio contenente 5 blister (PVC/alluminio) da 10 compresse.

RYTMOBETA 160 mg compresse

Astuccio contenente 2 blister (PVC/alluminio) da 10 compresse.

Astuccio contenente 5 blister (PVC/alluminio) da 10 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BGP Products S.r.l. - Viale Giorgio Ribotta 11, 00144 Roma (RM)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RYTMOBETA 80 mg compresse - 20 compresse di 80 mg A.I.C.:
n. 029528015

RYTMOBETA 80 mg compresse - 50 compresse di 80 mg A.I.C.:
n. 029528027

RYTMOBETA 160 mg compresse - 20 compresse di 160 mg A.I.C.:
n. 029528039

RYTMOBETA 160 mg compresse - 50 compresse di 160 mg A.I.C.:
n. 029528041

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16.12.1996

Data del rinnovo più recente: 16.12.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO