

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	APO-SOTALOL
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	160 mg
Presentación:	Frasco de PEAD con 100 tabletas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	APOTEX INC., Toronto, Canadá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	APOTEX INC., Toronto, Canadá.
Número de Registro Sanitario:	018-22D2
Fecha de Inscripción:	18 de abril de 2022.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Sotalol	160,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Las tabletas de clorhidrato de sotalol, USP, están indicadas para el tratamiento de arritmias ventriculares documentadas, como la taquicardia ventricular sostenida, que a juicio del médico son potencialmente mortales.

Debido a los efectos proarrítmicos de las tabletas de clorhidrato de sotalol, USP incluida una tasa de Torsade de Pointes de 1.5 a 2% o TV/FV nueva en pacientes con TVNS o arritmias supraventriculares, su uso en pacientes con arritmias menos graves, incluso si los pacientes son sintomáticos, generalmente no se recomienda. Debe evitarse el tratamiento de pacientes con extrasístoles ventriculares asintomáticos.

El inicio del tratamiento con clorhidrato de sotalol o el aumento de las dosis, al igual que con otros agentes antiarrítmicos utilizados para tratar arritmias potencialmente mortales, debe realizarse en el hospital.

Luego, la respuesta al tratamiento debe evaluarse mediante un método adecuado (p. ej., PES o monitoreo Holter) antes de continuar con la terapia crónica del paciente. Se han utilizado varios enfoques para determinar la respuesta a la terapia antiarrítmica, incluidas las tabletas de clorhidrato de sotalol

Contraindicaciones:

SOTALOL (clorhidrato de sotalol) está contraindicado en pacientes con asma bronquial, rinitis alérgica, disfunción grave del nódulo sinusal, bradicardia sinusal, bloqueo AV de segundo y tercer grado (a menos que esté presente un marcapasos en funcionamiento), síndrome de QT largo congénito o adquirido, shock cardiogénico, o insuficiencia cardíaca congestiva no controlada y evidencia previa de hipersensibilidad al sotalol.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Proarritmia

Como otros agentes antiarrítmicos, el sotalol puede provocar nuevas arritmias ventriculares o empeoramiento de las mismas en algunos pacientes, incluyendo taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular, con consecuencias potencialmente fatales. Por su efecto en repolarización cardíaca (prolongación del intervalo QT), el Torsade de Pointes, una taquicardia ventricular polimorfa con prolongación del intervalo QT y un eje eléctrico alternante son la forma más común de proarritmia asociada con sotalol, ocurriendo en aproximadamente 4% de pacientes elevados de riesgo (la historia de VT/VF sostenido). El riesgo de Torsade de Pointes progresivamente aumenta con la prolongación del intervalo QT, y empeora también por la reducción en el ritmo cardíaco y la reducción en potasio sérico

Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

La estimulación simpática es necesaria para soportar la función circulatoria en la insuficiencia cardíaca congestiva, y el beta bloqueo acarrea el peligro potencial de mayor depresión de la contractilidad miocárdica y precipitar más la insuficiencia severa. En pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva controlada por digitálicos y/o diuréticos, clorhidrato del sotalol Tabletas deben administrarse con precaución. Tanto los digitálicos como el sotalol desaceleran la conducción AV. Al igual que con todos los beta bloqueadores, se recomienda precaución al iniciar terapia en pacientes con cualquier evidencia de disfunción ventricular izquierda. En estudios de precomercialización, la insuficiencia cardíaca congestiva nueva o empeorada (CHF) ocurrió en 3.3% (n = 3257) de pacientes y condujo a la discontinuación en aproximadamente 1% de los pacientes recibiendo Sotalol. La incidencia fue más alta en pacientes que presentaron taquicardia/fibrilación ventricular sostenida (4.6%, n = 1363), o una historia previa de fallo cardíaco (7.3%, n = 696). Basada en un análisis de estadísticas de expectativa de vida, la incidencia de un año de CHF nueva o empeorada fue 3% en pacientes sin una historia anterior y 10% en pacientes con una historia anterior de CHF. La clasificación NYHA fue también estrechamente asociada a la incidencia de fallo cardíaco nuevo o empeorado al recibir sotalol (1.8% en 1395 pacientes Clase I, 4.9% en 1254 pacientes Clase II y 6.1% en 278 pacientes Clase III o IV).

Disturbios Electrólito:

El Sotalol no debe ser usado en pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia antes de corrección del desequilibrio, ya que estas condiciones pueden exagerar el grado de prolongación QT, y el incremento el potencial para el Torsade de Pointes. Debe tenerse atención especial debería a los electrolitos y al balance ácido-básico en pacientes con diarrea aguda o prolongada o que reciben fármacos diuréticos concomitantes.

Disturbios de Conducción:

La prolongación excesiva del intervalo QT (>550 mseg) puede promover arritmias serias y debe evitarse (ver Proarritmia debajo). Ocurrió bradicardia sinusal (ritmo cardiaco menor de 50 bpm) en 13% de los pacientes que recibieron sotalol en ensayos clínicos y resultaron en discontinuación en cerca del 3% de los pacientes. La bradicardia en sí incrementa el riesgo de Torsade de Pointes. Pausa sinusal, paro sinusal y disfunción del nodo sinusal ocurrieron en menos del 1% de los pacientes. La incidencia de bloqueo AV de 2do. o 3er. grado es aproximadamente 1%

IM Agudo Reciente:

El sotalol puede ser usado sin ningún daño y eficazmente en el tratamiento por largo tiempo de arritmias ventriculares con riesgo para la vida después de un infarto cardiaco. Sin embargo, la experiencia en el uso de sotalol para tratar arritmias cardiacas en los inicios de la fase de recuperación de IM agudo está limitada y al menos en altas dosis iniciales no es alentador (ver Advertencias, Mortalidad). En las primeras 2 semanas post- IM debe tenerse precaución y la titulación de la dosis es especialmente importante, en particular en pacientes con función ventricular notablemente deteriorada.

Retirada Abrupta:

Se ha observado hipersensibilidad para catecolaminas en pacientes a los que se ha retirado la terapia con beta-bloqueadores. Se han reportado casos ocasionales de exacerbación de angina de pecho, arritmias y, en algunos casos, el infarto cardiaco han después de la discontinuación abrupta de terapia de beta-bloqueadores. Por consiguiente, es prudente al discontinuar la terapia en pacientes a los que se administró crónicamente Clorhidrato del sotalol Tabletas, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica, monitorear cuidadosamente al paciente y considerar el uso temporal de un beta- bloqueador alternativo, si fuera apropiado. Si es posible, la dosis de Tabletas de clorhidrato del sotalol debe reducirse gradualmente durante un período de una a dos semanas. Si la angina o la insuficiencia coronaria aguda se desarrollan, la terapia apropiada debe ser instituida rápidamente. Los pacientes deben estar advertidos en contra de la interrupción o la discontinuación de la terapia sin consejo del médico. Debido a que la enfermedad coronaria arterial es común y puede no ser reconocida en pacientes que reciben Clorhidrato del sotalol Tabletas, la discontinuación abrupta en pacientes con arritmias puede desenmascarar insuficiencia coronaria latente.

Broncoespasmo No-alérgico (ej., bronquitis crónica y enfisema):

Los pacientes con enfermedades broncos pasticas en general no deben recibir beta-bloqueadores. Es prudente, si se administran tabletas de clorhidrato de sotalol, usar la dosis efectiva mínima, de forma que la inhibición de la broncodilatación producida por la estimulación endógena o exógena de las catecolaminas por los receptores beta 2 pueda ser minimizado.

Anafilaxia

Al tomar bloqueadores betas, los pacientes con una historia de reacción anafiláctica para una variedad de alérgenos pueden tener una reacción más aguda en el reto repetido, ya sea accidental, diagnóstico o terapéutico. Tales pacientes pueden estar insensibles para las dosis usuales de adrenalina usadas para tratar la reacción alérgica.

Cirugía Mayor:

La terapia de beta bloqueadores administrada crónicamente no debe retirarse rutinariamente antes de la cirugía mayor, sin embargo la capacidad deteriorada del corazón para responder a los estímulos adrenérgicos reflejos pueden aumentar los riesgos de la anestesia general y los métodos quirúrgicos.

Diabetes

En pacientes con diabetes (especialmente la diabetes lábil) o con historia de episodios de hipoglucemia espontánea, las Tabletas de clorhidrato del sotalol deben administrarse con

precaución ya que el bloqueo beta puede enmascarar algunas señales premonitorias importantes de hipoglucemia aguda; Ej., taquicardia.

Síndrome Del Seno Enfermo:

Los Tabletas de clorhidrato del sotalol deben ser usadas sólo con extrema precaución en pacientes con síndrome del seno enfermo asociado con arritmias sintomáticas, porque puede causar bradicardia sinusal, las pausas sinusales o paro sinusal.

Tirotoxicosis

El bloqueo beta puede enmascarar ciertas señales clínicas (ej., taquicardia) de hipertiroidismo. Los pacientes con sospecha de desarrollar tirotoxicosis deben manejarse cuidadosamente para evitar el retiro abrupto del bloqueo beta que puede ser seguido por una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo, incluyendo tormenta tiroidea.

Insuficiencia Renal:

El clorhidrato de sotalol se elimina principalmente por vía renal a través de la filtración glomerular y en un pequeño grado por secreción tubular. Existe una relación directa entre la función renal, medida por la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina, y la tasa de eliminación de sotalol

Efectos indeseables:

Durante las pruebas de pre-comercialización, 3186 pacientes con arritmias cardíacas (1363 con taquicardia ventricular sostenida) recibieron sotalol oral, de los cuales 2451 recibieron el fármaco al menos hasta las dos semanas. Los efectos desfavorables más importantes fueron Torsade de Pointes y otras arritmias ventriculares nuevas serias, ocurriendo en las tasas de casi 4% y 1%, respectivamente, en la población VT/VF. En conjunto, la discontinuación por los efectos secundarios inaceptables fue necesaria en 17% de todos los pacientes en los ensayos clínicos, y en 13% de los pacientes tratados por lo menos dos semanas. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del sotalol fueron como sigue:

Fatiga 4%, bradicardia (menos de 50 bpm) 3%, disnea 3%, proarritmia 3%, astenia 2% y mareo 2%. Los informes ocasionales de enzimas hepáticas séricas elevadas han ocurrido durante la terapia con sotalol pero no se ha establecido ninguna relación de causa y efecto. Un caso de neuropatía periférica, que se resolvió al discontinuar el sotalol y recurrió cuando al paciente se le hizo una prueba de provocación con el fármaco, fue reportado en un estudio temprano de tolerancia a la dosis. En pacientes diabéticos pueden ocurrir niveles de glucosa elevados e incremento en los requerimientos de insulina.

En un ensayo multicéntrico, no ciego, de 25 pacientes con taquicardia supraventricular y/o VT recibiendo diariamente dosis de 30, 90 y 210 mg/m² con dosificación cada 8 horas para un total de 9 dosis, no se observaron Torsade de Pointes u otras arritmias nuevas serias. Un (1) paciente, que recibió 30 mg/m² diariamente, fue discontinuado por el incremento en la frecuencia de pausas sinusales/bradicardia. Los AEs cardiovasculares adicionales se vieron a los 90 y 210 mg/m² de los niveles de dosis diarias. Estos incluyeron prolongaciones QT (2 pacientes), pausas sinusales/bradicardia (1 paciente), incremento de la severidad de flutter auricular y reporte de dolor en el pecho (1 paciente). Los valores para QTC > 525 msec se vieron en 2 pacientes en el nivel de dosis diaria de 210 mg /m². Eventos adversos severos incluyeron muerte y Torsade de Pointes, otras proarritmias, alto grado de bloqueos AV y bradicardia se reportaron en infantes y/o niños.

Efectos Adversos Potenciales:

La experiencia con clorhidrato del sotalol muestra un perfil de eventos adversos similar al descrito anteriormente a partir de ensayos clínicos. Los informes voluntarios desde su introducción incluyen informes raros (menos de un informe por 10,000 pacientes) de: labilidad emocional, ligera obnubilación, incoordinación, vértigo, parálisis, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia, reacción de fotosensibilidad, fiebre, edema

pulmonar, hiperlipidemia, dolor en un músculo o músculos, prurito, alopecia. El síndrome oculo mucocutáneo asociado con el beta bloqueador practolol no ha sido asociado con sotalol durante el uso investigativo y la experiencia extranjera de mercado.

Posología y modo de administración:

Al igual que con otros agentes antiarrítmicos, las tabletas de clorhidrato de sotalol, USP, deben iniciarse y aumentarse las dosis en un hospital con instalaciones para monitorear evaluar el ritmo cardíaco. Las tabletas de clorhidrato de sotalol, USP, deben administrarse solo después de una evaluación clínica adecuada, y la dosificación de las tabletas de clorhidrato de sotalol, USP debe individualizarse para cada paciente en función de la respuesta terapéutica y la tolerancia. Los eventos proarrítmicos pueden ocurrir no solo al inicio de la terapia, sino también con cada ajuste ascendente de la dosis.

Adultos:

La dosificación de las tabletas de clorhidrato de sotalol, USP, debe ajustarse gradualmente, permitiendo 3 días entre incrementos de dosificación para alcanzar concentraciones plasmáticas de estado estacionario y permitir el control de los intervalos QT. El ajuste gradual de la dosis ayudará a evitar el uso de dosis superiores a las necesarias para controlar la arritmia. La dosis inicial recomendada es de 80 mg dos veces al día. Esta dosis puede aumentarse, si es necesario, después de una evaluación apropiada a 240 o 320.

Niños:

Al igual que en adultos, se deben considerar las siguientes medidas de precaución al iniciar el tratamiento con sotalol en niños: inicio del tratamiento en el hospital después de una evaluación clínica adecuada; régimen individualizado según corresponda; aumento gradual de las dosis si es necesario; evaluación cuidadosa de la respuesta terapéutica y tolerabilidad; y monitoreo frecuente del intervalo QTc y la frecuencia cardíaca.

Para niños de aproximadamente 2 años y mayores:

Para niños de alrededor de 2 años y mayores, con función renal normal, las dosis normalizadas para el área de superficie corporal son apropiadas tanto para la dosificación inicial como para la incremental. Dado que la potencia de Clase III en niños no es muy diferente de la de los adultos, alcanzar las concentraciones plasmáticas que ocurren dentro del rango de dosis para adultos es una guía adecuada. A partir de los datos farmacocinéticos pediátricos, se recomienda lo siguiente:

Para el inicio del tratamiento, 30 mg/m² tres veces al día (dosis diaria total de 90 mg/m²) es aproximadamente equivalente a la dosis diaria total inicial de 160 mg para adultos. Luego se puede realizar una titulación posterior hasta un máximo de 60 mg/m² (aproximadamente equivalente a la dosis diaria total de 360 mg para adultos). La titulación debe guiarse por la respuesta clínica, la frecuencia cardíaca y el intervalo QTc, y el aumento de la dosis se debe realizar preferiblemente en el hospital. Se deben permitir al menos 36 horas entre incrementos de dosis para alcanzar las concentraciones plasmáticas de sotalol en el estado estacionario en pacientes con función renal normal ajustada por edad.

Para niños de aproximadamente 2 años o menos:

Para niños de aproximadamente 2 años o menos, la dosis pediátrica anterior debe reducirse por un factor que depende en gran medida de la edad.

Para un niño de 20 meses, la dosis sugerida para niños con función renal normal de 2 años o más debe multiplicarse por aproximadamente 0,97; la dosis inicial inicial sería $(30 \times 0,97)=29,1$ mg/m² , administrada tres veces al día. Para un niño de 1 mes, la dosis inicial debe multiplicarse por 0,68; la dosis inicial inicial sería $(30 \times 0,68)=20$ mg/m² , administrado tres veces al día. Para un niño de aproximadamente 1 semana de edad, la dosis inicial inicial debe multiplicarse por 0,3; la dosis inicial sería $(30 \times 0,3) =9$ mg/m² . Se deben realizar cálculos similares para dosis mayores a medida que avanza la titulación. Dado que la vida media del sotalol disminuye con la edad decreciente (por debajo de los 2 años), el tiempo hasta el estado estacionario también aumentará. Por lo tanto, en los recién nacidos, el tiempo hasta el estado estacionario puede ser de una semana o más.

En todos los niños, se requiere la individualización de la dosis. Al igual que en los adultos, Betapace (clorhidrato de sotalol) se debe usar con especial precaución en niños si el QTc es

superior a 500 mseg durante el tratamiento, y se debe considerar seriamente la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento cuando el QTc supera los 550 mseg.

Dosis en Insuficiencia Renal:

Adultos.

Dado que la vida media de eliminación terminal del clorhidrato de sotalol aumenta en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una dosificación más prolongada para alcanzar el estado estacionario. Los aumentos de dosis en caso de insuficiencia renal deben realizarse después de la administración de al menos 5 a 6 dosis a intervalos apropiados (consulte la tabla anterior). Se debe tener extrema precaución en el uso de sotalol en pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis. La vida media del sotalol se prolonga (hasta 69 horas) en pacientes anúricos. Sin embargo, el sotalol puede eliminarse parcialmente mediante diálisis con un rebote parcial subsiguiente en las concentraciones cuando se completa la diálisis. Tanto la seguridad (frecuencia cardíaca, intervalo QT) como la eficacia (control de la arritmia) deben ser monitoreadas de cerca.

Niños.

No se ha investigado el uso de clorhidrato de sotalol en niños con insuficiencia renal

La eliminación de sotalol se realiza predominantemente por vía renal en forma inalterada. El uso de sotalol en cualquier grupo de edad con función renal disminuida debe ser en dosis más bajas o con mayores intervalos entre dosis. La monitorización de la frecuencia cardíaca y el intervalo QTc es más importante y llevará mucho más tiempo alcanzar el estado estacionario con cualquier dosis y/o frecuencia de administración.

Transferir a Tabletas de Clorhidrato de Sotalol:

Antes de comenzar con las tabletas de clorhidrato de sotalol, USP, la terapia antiarrítmica previa generalmente debe retirarse bajo un control cuidadoso durante un mínimo de 2 a 3 semividas plasmáticas si la condición clínica del paciente lo permite. Se ha iniciado el tratamiento en algunos pacientes que recibieron lidocaína IV sin efectos nocivos. Después de suspender la amiodarona, las tabletas de clorhidrato de sotalol, la USP no debe iniciarse hasta que se normalice el intervalo QT.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones con drogas:

Fármacos sometidos al metabolismo CYP450:

El sotalol se elimina principalmente por excreción renal; por lo tanto, no se espera que los fármacos que son metabolizados por CYP450 alteren la farmacocinética de sotalol. No se espera que el sotalol inhiba o induzca ninguna enzima CYP450; por lo tanto, no se espera que altere la farmacocinética de los fármacos que son metabolizados por estas enzimas.

Antiarrítmicos: Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia, como disopiramida, quinidina y procainamida y otros fármacos de Clase III (p.ej., amiodarona) no se recomiendan como terapia concomitante con sotalol, debido a su potencial para prolongar la refractariedad. Solo hay experiencia limitada con el uso concomitante de antiarrítmicos de clase Ib o Ic. También se esperarían efectos aditivos de Clase II con el uso de otros agentes betabloqueantes concomitantemente con sotalol.

Digoxina: Las dosis únicas y múltiples de sotalol no afectan sustancialmente los niveles séricos de la digoxina. Los eventos proarrítmicos fueron más comunes en pacientes tratados con sotalol que también recibieron digoxina; no está claro si esto representa una interacción está relacionado con la presencia de CHF, un conocido factor de riesgo para proarritmia, en los pacientes que reciben digoxina. Ambos glucósidos digitálicos y bloqueadores beta enlentecen la conducción auriculoventricular y disminuyen el ritmo cardíaco. El uso concomitante puede aumentar el riesgo de bradicardia

Fármacos bloqueadores del Calcio. El sotalol debe administrarse con cautela en conjunción con fármacos bloqueadores del calcio por posibles efectos aditivos en la conducción auriculoventricular o de la función ventricular. Adicionalmente, el uso concomitante de estos

fármacos puede tener efectos aditivos en la presión sanguínea, posiblemente dando lugar a hipotensión.

Agentes Depletors de Catecolamina. El uso concomitante de fármacos que causan depleción de la catecolamina, como reserpina y guanetidina, con un beta bloqueador puede producir una reducción excesiva del tono nervioso simpático en reposo. Por consiguiente, los pacientes tratados con sotalol y un depletor de la catecolamina deben estar monitoreados estrechamente para evidencia de hipotensión y/o bradicardia marcada que puede producir síncope.

Insulina y antidiabéticos orales. Puede ocurrir hipoglucemia y la dosis de insulina o de antidiabéticos orales pueden requerir ajustes de dosis. Pueden enmascarse los síntomas de hipoglucemia.

Estimulantes beta-2-receptores. Los agonistas beta como el salbutamol, la terbutalina y la isoprenalina pueden tener que ser administrados en dosis aumentadas cuando se usan concomitantemente con sotalol.

Clonidina: Los fármacos beta bloqueadores pueden potenciar la hipertensión por rebote observada a veces después de la discontinuación de clonidina; Por consiguiente, se recomienda precaución al discontinuar la clonidina en pacientes que reciben sotalol.

Otros. No se observaron interacciones farmacocinéticas con hidroclorotiazida o warfarina.

Antiácidos: La administración de sotalol dentro de las 2 horas de antiácidos conteniendo óxido de aluminio e hidróxido de magnesio debe ser evitada porque puede dar como resultado una reducción en C max y ABC de 26% y 20%, respectivamente y consecuentemente una reducción de 25% en el efecto bradicárdico en reposo. La administración del antiácido dos horas después del sotalol no tiene efecto en la farmacocinética o la farmacodinámica del sotalol.

Fármacos que prolongan el intervalo QT: El sotalol debe ser administrado con cautela en conjunción con otros fármacos conocidos para prolongar el intervalo QT como los agentes antiarrítmicos Clase I y Clase III, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, astemizol, bepridil, ciertos macrólidos orales y ciertos antibióticos quinolona.

Interacciones Fármaco/Ensayos de Laboratorio: La presencia de sotalol en la orina puede dar como resultado niveles elevados falsos de metanefrina urinaria cuando es medida por los métodos fluorimétricos o fotométricos. En la selección de los pacientes con sospecha de feocromocitoma y que se traten con sotalol, debe emplearse un método específico, tal como la cromatografía líquida de alta resolución con extracción de fase sólida (ej., J. Chromatogr. 385:241, 1987) para determinar los niveles de catecolaminas.

Asociaciones contra- indicadas:

Floctafenina: en caso de shock o hipotensión inducida por floctafenina, sotalol impide el mecanismo de compensación cardiovascular.

Medicamentos inductores de torsades de pointes: principios activos antiarrítmicos clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida), y principios activos antiarrítmicos clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida...), algunos neurolépticos (tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol...), bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV, moxifloxacino. Aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes.

Uso en Embarazo y lactancia:

Aunque no haya estudios adecuados y ni bien controlados en mujeres embarazadas, se ha demostrado que el clorhidrato del sotalol atraviesa la placenta y se encuentra en el fluido amniótico. Hay un informe de peso al nacer subnormal con sotalol. Por consiguiente, las

Tabletas de clorhidrato del sotalol deben ser usadas durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

Sotalol se excreta en la leche de animales de laboratorio y se ha reportado que está presente en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas para los infantes lactantes debidas al sotalol, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en consideración la importancia del fármaco

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Sotalol puede afectar las reacciones individuales de tal forma que puede llevar a disminuir la capacidad de conducir o utilizar maquinaria o de trabajar con las medidas de seguridad apropiadas

La sobredosis intencional o accidental con hidrocloreto de sotalol rara vez ha provocado la muerte. Los signos más comunes que pueden esperarse son bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, broncoespasmo e hipoglucemia. En casos de sobredosis intencional masiva (2-16 gramos) con hidrocloreto de sotalol, se observaron los siguientes hallazgos clínicos: hipotensión, bradicardia, prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, taquicardia ventricular y ventricular prematura complejos. Si se produce una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con hidrocloreto de sotalol.

Se recomienda una estrecha monitorización del electrocardiograma en pacientes con sospecha de intoxicación por sotalol.

Se debe hacer todo lo posible para corregir rápidamente los desequilibrios metabólicos y electrolíticos que podría contribuir al inicio de arritmias ventriculares Si es necesario, se sugieren las siguientes medidas terapéuticas:

Bradicardia: atropina, otro fármaco anticolinérgico, un agonista beta-adrenérgico o marcapasos cardíaco transvenoso.

Bloqueo cardíaco (segundo y tercer grado): Isoproterenol o marcapasos cardíaco transvenoso.

Insuficiencia cardíaca congestiva: terapia convencional.

Hipotensión: (Dependiendo de los factores asociados) epinefrina en lugar de isoproterenol o la noradrenalina puede ser útil además de la atropina y la digital

Broncoespasmo: estimulante del receptor beta-2 en aerosol o aminofilina.

Hipoglucemia: glucosa intravenosa.

Torsade de pointes: epinefrina, sulfato de magnesio, marcapasos cardíaco transvenoso, DC cardioversión.

Debe recordarse que el clorhidrato de sotalol es un antagonista competitivo del isoproterenol y, por lo tanto, se puede esperar que grandes dosis de isoproterenol reviertan muchos de los efectos de dosis excesivas de APO-SOTALOL. Sin embargo, las complicaciones del exceso de isoproterenol deben no se puede pasar por alto.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C07AA07

Grupo farmacoterapéutico: Agentes beta-bloqueantes, Agentes beta-bloqueantes no selectivos.

Mecanismo de Acción: Clorhidrato de Sotalol tiene propiedades antiarrítmicas de bloqueador beta-adrenoreceptor (Clase II Vaughan Williams) y de prolongación cardíaca de duración del potencial de acción (Clase III Vaughan Williams). Clorhidrato de Sotalol es una mezcla racémica de d- y l-sotalol. Ambos isómeros tienen efectos antiarrítmicos similares Clase III, mientras que el l-isómero es responsable para virtualmente toda la actividad beta-bloqueadora. El efecto beta-bloqueador del sotalol no es cardio-selectivo a una media máxima de unos 80 mg/día y dosis máximas entre 320 y 640 mg/día. Sotalol no tiene actividad agonista parcial o estabilizador de la membrana. Aunque ocurre beta-bloqueo significativo a dosis orales tan bajas como 25mg, el efecto significativo Clase III se observa

solamente a dosis diarias de 160 mg y por encima.
Electrofisiología:

Clorhidrato de Sotalol prolonga la fase de meseta del potencial de acción cardiaca en el miocito aislado, así como en preparaciones de tejido aislado de músculo ventricular o atrial (actividad Clase III). En animales intactos enlentece el ritmo cardiaco, disminuye la conducción AV nodal e incrementa los períodos refractarios del músculo atrial y ventricular y del tejido de conducción.

En el hombre, los efectos electrofisiológicos Clase II (beta-bloqueadores) del sotalol se manifiestan por incremento de la longitud del ciclo del seno (reducción del ritmo cardiaco), disminución de la conducción AV nodal e incremento de la refractariedad AV nodal. Los efectos electrofisiológicos Clase III en el hombre incluyen prolongación de los potenciales de acción monofásicos atriales y ventriculares y prolongación del período refractario efectivo del músculo atrial, del músculo ventricular y las vías accesorias atrio-ventricular (donde estén presentes) tanto en la dirección anterógrada como retrógrada. Con dosis orales de 160 a 640 mg/día, el ECG superficial muestra incrementos medios relacionados con la dosis de 40 a 100 mseg en QT y 10 a 40 mseg in QTc.

Hemodinámica: En un estudio de función hemodinámica sistémica medido de forma invasiva en 12 pacientes con una fracción de eyección media LV de 37% y una taquicardia ventricular (9 sostenida y 3 no sostenida), una dosis media de 160 mg dos veces al día de clorhidrato de sotalol produjo una reducción del 28% del ritmo cardiaco y una disminución del 24% del índice cardiaco a las 2 horas post dosificación en estado estable. Concurrentemente, la resistencia vascular sistémica y el volumen sistólico no mostraron incrementos significativos de 25% y 8%, respectivamente. La presión de enclavamiento capilar pulmonar se incrementó significativamente de 6.4 mmHg a 11.8 mmHg en los 11 pacientes que completaron el estudio. Un paciente fue discontinuado debido al empeoramiento de insuficiencia cardiaca congestiva. La presión arterial media, presión arterial pulmonar media y el índice de apoplejía por trabajo no cambiaron significativamente. El ejercicio y la taquicardia inducida por isoproterenol son antagonizadas por el sotalol, y la resistencia periférica total se incrementa por una pequeña cantidad.

En pacientes hipertensos, el clorhidrato de sotalol produce reducciones significativas en ambas presiones sanguíneas, la sistólica y la diastólica. Aunque el clorhidrato de sotalol generalmente es bien tolerado hemodinámicamente, debe tenerse precaución en pacientes con compensación cardiaca marginal, ya que pudiera ocurrir deterioro en el desempeño de la función cardiaca. (Ver Advertencias, Insuficiencia Cardiaca Congestiva).

Estudios Clínicos Clorhidrato de Sotalol se ha estudiado en arritmias con peligro para la vida y menos severas. En pacientes con complejos ventriculares prematuros frecuentes (VPC), clorhidrato de sotalol fue significativamente superior al placebo en reducir VPCs, VPCs apareados y taquicardia ventricular no sostenida (NSVT); la respuesta fue relacionada con la dosis desde 640 mg/día con 80 a 85% de los pacientes con una reducción de 75% al menos del VPCs. Clorhidrato de Sotalol también fue superior, a las dosis evaluadas, al propranolol (40 a 80 mg TID) y similar a la quinidina (200 a 400 mg QID) en reducir VPCs. En pacientes con arritmias con peligro para la vida [taquicardia/fibrilación (VT/VF) ventricular sostenida], clorhidrato de sotalol se estudió intensamente [por supresión de estimulación eléctrica programada (PES) VT inducida y por supresión de evidencia por monitor de Holter de VT sostenida] y en respondientes agudos, crónicamente.

En una comparación a doble ciegas aleatoria de sotalol y procainamida administrados intravenosamente (total de 2 mg/kg de sotalol contra 19 mg/kg de procainamida por 90 minutos), sotalol suprimió la inducción de PES en 30% de los pacientes contra 20% para procainamida (p=0.2).

En un ensayo clínico aleatorizado [Ensayo Estudio Electrofisiológico Versus Monitoreo Electrocardiográfico (ESVEM)] comparando la elección de la terapia antiarrítmica por la supresión de PES vs la selección del monitor Holter (en cada caso seguido por el ensayo de

ejercicio en la rueda de andar) en pacientes con historia de VT/VF sostenido, también inducible por PES, se comparó la efectividad aguda y crónica del clorhidrato del sotalol contra otros 6 fármacos (procainamida, quinidina, mexiletina, propafenona, imipramina y pirlmenol). La respuesta general, limitada al primer fármaco aleatorizado, fue 39% para sotalol y 30% para los otros fármacos mezclados. La tasa aguda de respuesta para los primeros fármacos aleatorizados usando la supresión de inducción de PES fue 36% para sotalol contra un promedio de 13% para los otros fármacos. Usando el monitoreo de Holter para punto final (supresión completa de VT sostenida, 90% de supresión de NSVT, 80% de supresión de pares de VPC y por lo menos 70 % de supresión de VPCs), sotalol tuvo un rendimiento de 41% de respuesta contra 45% para los otros fármacos combinados. Entre los respondientes colocados en terapia a largo plazo identificados agudamente como efectiva (ya sea por PES o Holter) al comparar el sotalol con los otros fármacos mezclados, tuvo la mortalidad mínima de dos años (13% vs. 22%), el índice de recurrencia de VT mínima de dos años (30% vs. 60%) y el índice más bajo de retirada (38% vs. unos 75 a 80%). Las dosis más comúnmente usadas en este ensayo con clorhidrato de sotalol fueron 320 a 480 mg/día (66% de los pacientes), con 16% que recibieron 240 mg/día o menos y 18% que recibieron 640 mg o más. Sin embargo, no puede determinarse en ausencia de una comparación controlada de sotalol. Ningún tratamiento farmacológico (ej., en pacientes con desfibriladores implantados) si la respuesta del sotalol causa aumento de la sobrevivencia o identifica una población con una buena prognosis. En un ensayo grande a doble ciegas controlado con placebo para prevención secundaria (postinfarto) (n=1,456), clorhidrato de sotalol se administró como una dosis inicial no titulada de 320 mg una vez al día. Sotalol no produjo un incremento significativo de la sobrevivencia (7.3% de mortalidad con el sotalol vs 8.9% con el placebo, p=0.3), pero en general no sugiere un efecto adverso en la sobrevivencia. No obstante, hay una sugerencia de un exceso de mortalidad temprana (o sea, los primeros 10 días) (3% para el sotalol vs. 2% para el placebo). En un segundo ensayo pequeño (n=17 aleatorizado para el sotalol) en el cual el sotalol se administró a dosis altas (por ej., 320 mg dos veces al día) a pacientes post infartados con alto riesgo (fracción de eyección <40% y ya sea >10 VPC/h o VT en Holter), hubo 4 fatalidades y 3 eventos adversos hemodinámicos/eléctricos graves dentro de las dos semanas de iniciar el sotalol.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

En sujetos saludables, la biodisponibilidad oral del clorhidrato de sotalol es 90 a 100%. Después de la administración oral, las concentraciones pico en el plasma se alcanzan en 2.5 a 4 horas, y las concentraciones en estado estacionario en plasma se alcanzan a dentro de 2 a 3 días (o sea, después de 5 a 6 dosis cuando se administra dos veces al día). Sobre el rango de dosis de 160 a 640 mg/día Clorhidrato de sotalol exhibe una proporcionalidad de la dosis respecto a las concentraciones plasmáticas. La distribución ocurre a un compartimento central (plasma) y a uno periférico, con un promedio de vida media de eliminación de 12 horas. La dosificación cada 12 horas resulta en concentraciones mínimas en el plasma que son aproximadamente la mitad de aquellas en el pico. Clorhidrato de sotalol no se une a las proteínas plasmáticas y no es metabolizado. Clorhidrato de sotalol muestra muy pequeña variabilidad en los niveles plasmáticos entre sujetos. La farmacocinética de los enantiómeros d e l del sotalol son esencialmente idénticas.

Clorhidrato de sotalol atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica. La excreción es predominantemente por el riñón en forma inalterada. Por lo tanto se requieren dosis bajas en condiciones de insuficiencia renal (ver Dosis y Administración). La edad en sí no altera significativamente la farmacocinética del clorhidrato de sotalol, pero los trastornos de la función renal en pacientes geriátricos pueden incrementar la vida media de eliminación terminal, dando como resultado un incremento en la acumulación del fármaco. La absorción del clorhidrato de sotalol se redujo en aproximadamente 20% comparada con el ayuno que cuando se administra con una comida estándar. Debido a que el clorhidrato de sotalol no

está sometido a metabolismo del primer paso, los pacientes con trastorno hepático no muestran alteración en el aclaramiento del sotalol.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede,

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 18 de abril de 2022.