

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CLORHIDRATO DE SOTALOL 160 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	160 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de PP con 30 tabletas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	LABDHI PHARMACEUTICALS LLP, Gujarat, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-118-C07
<b>Fecha de Inscripción:</b>	18 de agosto de 2017.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Clorhidrato de sotalol	160,0 mg*
* Se añade un 5% de exceso.	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Clorhidrato de Sotalol Tabletas USP, se indica para el tratamiento de arritmias ventriculares documentadas, tales como taquicardia ventricular sostenida que, a juicio del médico, sean con peligro para la vida.

Debido a los efectos proarrítmicos del Clorhidrato de Sotalol Tabletas USP (ver Advertencias), incluyendo de 1.5 a 2% de índice de Torsade de Pointes o nueva VT/VF en pacientes ya sea con NSVT o arritmias supra ventriculares, su uso en pacientes con arritmias menos severas, aún si los pacientes son sintomáticos, generalmente no se recomienda.

El tratamiento de pacientes con contracciones ventriculares prematuras asintomáticas debe evitarse.

El inicio del tratamiento con Clorhidrato de Sotalol o el incremento de las dosis, como con otros agentes antiarrítmicos usados para tratar arritmias con peligro para la vida, deben realizarse en el hospital. La respuesta al tratamiento debe evaluarse por un método adecuado (por ej. PES o monitoreo de Holter) antes de continuar el paciente en terapia crónica.

Se han usado varias estrategias para determinar la respuesta de la terapia antiarrítmica, incluyendo al Clorhidrato de Sotalol Tabletas USP.

En el ensayo ESVEM, la respuesta por monitoreo Holter fue tentativamente definida como 100% de supresión de la taquicardia ventricular. 90% de supresión de VT no sostenida, 80% de supresión de pares de VPCs, y 75% de supresión de VPCs total en pacientes que tenían al menos una línea basal de 10 VPCs/hora; esta respuesta tentativa se confirmó si si VT con duración de 5 o más latidos no fue observado durante la prueba del ejercicio en la rueda de andar usando un protocolo estándar de Bruce. El protocolo PES utilizó un máximo de tres extraestímulos en tres longitudes de ciclo de estimulación con marcapaso y dos sitios ventriculares derechos de estimulación con marcapaso. La respuesta por PES se definió como prevención de inducción de lo siguiente: 1) VT monomórfico con duración de 15 segundos; 2) VT polimórfico no sostenido con más de 15 latidos de VT monomórfico en pacientes con historia de VT monomórfico; 3) VT polimórfico o VF mayor de 15 latidos en pacientes con VF o una historia de muerte súbita abortada sin VT monomórfico; y 4) dos episodios de VT polimórfico o de VF mayor de 15 latidos en un paciente que presente con el VT monomórfico. El VT continuo o NSVT que produzca hipotensión durante la prueba final de la rueda de andar se considera un fallo del fármaco.

En un estudio multicéntrico, abierto y a largo plazo de sotalol en pacientes con arritmias ventriculares con peligro para la vida, las cuales han probado ser refractarias a otros medicamentos antiarrítmicos, la respuesta por monitor de Holter se definió como un ESVEM. La respuesta por PES se definió como no-inducibilidad de VT sostenida por lo menos por el doble de extraestímulos entregados en una longitud del ciclo de estimulación por marcapaso de 400 msec.

Los índices generales de sobrevivencia y recurrencia de arritmia en este estudio fueron similares a los observados en ESVEM, aunque no hubo grupo de comparación para permitir una evaluación definitiva del resultado. Los fármacos antiarrítmicos no han mostrado un aumento en la sobrevivencia de pacientes con arritmias ventriculares.

Sotalol también se indica para el mantenimiento del ritmo sinusal normal [demora en el tiempo de recurrencia de fibrilación atrial/flutter atrial (AFIB/AFL)] en pacientes con AFIB/AFL sintomáticos que están comúnmente en ritmo sinusal y se comercializa bajo la marca Clorhidrato de Sotalol AF. Clorhidrato de Sotalol Tabletas USP no está aprobado para la indicación AFIB/AFL y no deben sustituirse por Clorhidrato de Sotalol AF, ya que solamente Clorhidrato de Sotalol AF se distribuye con un prospecto para el paciente que es apropiado para pacientes con AFIB/AFL.

**Contraindicaciones:**

Clorhidrato de Sotalol está contraindicado en pacientes con asma bronquial, bradicardia sinusal, bloqueo AV de segundo y tercer grados, a no ser que esté presente un marcapasos funcional, síndrome de QT larga congénito o adquirido, choque cardiogénico, fallo cardiaco congestivo incontrolable y evidencia previa de hipersensibilidad al sotalol.

Hipotensión arterial.

Acidosis metabólica.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa

**Precauciones:**

Deterioro Renal.

El clorhidrato del sotalol es primordialmente eliminado por los riñones a través de filtración glomerular y en menor grado por secreción tubular. Hay una relación directa entre la función renal, medida por la creatinina o depuración de la creatinina, y la tasa de eliminación de sotalol. Los lineamientos para dosificar en condiciones de deterioro renal pueden ser encontrados bajo Dosis y Administración.

Pacientes con Psoriasis.

Ancianos

## **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

### **Mortalidad**

El Ensayo I (CAST I) Supresión de Arritmia Cardíaca del Instituto del Corazón, Pulmón y Sangre, fue un ensayo a largo plazo, multicéntrico, a doble ciegas, en pacientes asintomáticos con arritmias ventriculares sin peligro para la vida, de 1 a 103 semanas después de infarto miocárdico agudo. Los pacientes en CAST I se aleatorizaron para recibir placebo o dosis individualmente optimizadas de encainida, flecainida o moricizina. El Ensayo II (CAST II) Supresión de Arritmia Cardíaca fue similar, excepto que los pacientes reclutados tuvieron su índice de infarto 4 a 90 días antes de la aleatorización, no se admitieron pacientes con fracciones de eyección ventricular mayores de 40%, y los regímenes de aleatorización fueron limitados a placebo y moricizina.

CAST I se discontinuó después de un tiempo promedio de tratamiento de 10 meses y CAST II se discontinuó después de un tiempo promedio de tratamiento de 18 meses. Según se compare con el tratamiento de placebo, todas las tres terapias activas fueron asociadas con incrementos en la mortalidad a corto plazo (14 días) y la encainida y flecainida se asociaron con incrementos significativos en la mortalidad a largo plazo también. El índice de mortalidad a largo plazo asociado al tratamiento con moricizina no pudo distinguirse estadísticamente del asociado con el placebo.

La aplicación de estos resultados a otras poblaciones (ej. aquellas sin infarto del miocardio reciente) y a otras que no sean agentes antiarrítmicos Clase I, es dudosa. Clorhidrato de sotalol no presenta los efectos de Clase I y en un ensayo clínico controlado grande (n = 1,456) en pacientes con un infarto cardíaco reciente, que no necesariamente tuvieron arritmias ventriculares, el sotalol no produjo aumento en la mortalidad a dosis de hasta 320 mg/día (ver Estudios Clínicos). Por otra parte, en el estudio grande de post-infarto usando una dosis inicial no titulada de 320 mg una vez al día y en una segunda prueba aleatorizada pequeña en pacientes con post-infarto de alto riesgo tratados con dosis altas (320 mg BID), ha habido sugerencias de un exceso de muertes súbitas tempranas.

### **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 QTC), 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 (ver Disturbios de Electrolitos).

Por la recurrencia temporal variable de arritmias, no siempre es posible distinguir entre un evento arrítmico nuevo o agravado y el desorden subyacente de ritmo del paciente. (Nota, sin embargo, ese Torsade de Pointes es usualmente una arritmia inducida por el fármaco en personas con un QTC inicialmente normal). Así, la incidencia de eventos relacionados con fármacos no puede determinarse precisamente, por lo que las tasas de ocurrencia suministradas deben ser consideradas aproximaciones. Observar que también esas arritmias inducidas por fármacos a menudo no pueden ser identificadas, en particular si ocurren mucho después de haber iniciado el fármaco, debido al monitoreo menos frecuente. Es claro que a partir del CAST patrocinado por el NIH (ver ADVERTENCIAS, Mortalidad) algunos fármacos antiarrítmicos pueden causar aumento de la mortalidad por muerte súbita, probablemente debido a las nuevas arritmias o la asistolia, que no aparecen temprano en tratamiento pero que representan un aumento de riesgo sostenido.

En conjunto en los ensayos clínicos con sotalol, 4.3% de 3257 pacientes experimentó una arritmia ventricular nueva o agravada. De este 4.3%, hubo taquicardia ventricular nueva o agravada sostenida en aproximadamente 1% de los pacientes y el Torsade de Pointes en 2.4%. Adicionalmente, en aproximadamente 1% de los pacientes, las muertes fueron consideradas posiblemente relacionadas con el fármaco; tales casos, aunque difíciles para evaluar, pueden haber sido asociados con eventos proarrítmicos. En pacientes con una historia de taquicardia ventricular sostenida, la incidencia de Torsade de Pointes fue 4% y empeoramiento VT en aproximadamente 1%; en pacientes con otras, menos serias, arritmias ventriculares y arritmias supra ventriculares, la incidencia de Torsade de Pointes fue 1% y 1.4%, respectivamente.

Las arritmias de torsade de pointes fueron relacionadas con la dosis, como lo es la prolongación de intervalo QT (QTc), según se muestra en la tabla a continuación.

Porcentaje de Incidencia de Torsade de Pointes e Intervalo Promedio QTC por Dosis Para Pacientes Con VT/VF Sostenida

<b>Dosis diaria (mg)</b>	<b>Incidencia de Torsade de Pointes</b>	<b>Media QTc* (msec)</b>
<b>80</b>	<b>0 (69)</b>	<b>463 (17)</b>
<b>160</b>	<b>0.5 (832)</b>	<b>467 (181)</b>
<b>320</b>	<b>1.6 (835)</b>	<b>473 (344)</b>
<b>480</b>	<b>4.4 (459)</b>	<b>483 (234)</b>
<b>640</b>	<b>3.7 (324)</b>	<b>490 (185)</b>
<b>&gt;640</b>	<b>5.8 (103)</b>	<b>512 (62)</b>

- a) Valor mayor en terapia
- b) Número de pacientes evaluados

Además de la dosis y la presencia de VT sostenido, otros factores de riesgo para el Torsade de Pointes fueron el género (las hembras tuvieron una incidencia más alta), prolongación excesiva del intervalo QTC (ver tabla debajo) e historia de cardiomegalia o insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con taquicardia ventricular sostenida y de historia de insuficiencia cardíaca congestiva parecen tener el riesgo más alto para la proarritmia seria (7%). De los pacientes que experimentaron Torsade de Pointes, aproximadamente dos terceras partes volvieron espontáneamente a su ritmo de la línea basal. Los otros fueron revertidos ya sea eléctricamente (cardioversión D/C o estimulación de sobrecarga) o se trataron con otros fármacos (ver SOBREDOSIS). No es posible determinar si algunas muertes súbitas representaron episodios de Torsade de Pointes pero en algunos casos la muerte súbita siguió a un episodio documentado de Torsade de Pointes. Aunque la terapia

del sotalol se discontinuó en la mayoría de los pacientes que experimentaron Torsade de Pointes, el 17% continuaron con una dosis más baja.

No obstante, el sotalol debe usarse con precaución particular si el QTC es mayor que 500 msec en la terapia y debe considerarse seriamente reducir la dosis o discontinuar la terapia cuando el QTC excede 550 msec. Debido a los factores de riesgo múltiples asociados con Torsade de Pointes, no obstante, la precaución debe considerarse sin tener en cuenta el intervalo QTC. La tabla a continuación relaciona la incidencia de Torsade de Pointes en la terapia QTC y el cambio en QTC de la línea basal. Debe observarse, sin embargo, que lo más alto en la terapia QTC es en muchos casos el obtenido al momento del evento de Torsade de Pointes, así que en la tabla se exagera el valor predictivo de un QTC elevado.

Relación Entre la Prolongación del Intervalo QTc y Torsade de Pointes

<b>Intervalo QTC en terapia (mseg)</b>	<b>Incidencia de Torsade de Pointes</b>	<b>Cambio en el Intervalo QTC a Partir de la Línea Basal (mseg)</b>	<b>Incidencia de Torsade de Pointes</b>
< 500	1.3% (1787)	< 65	1.6% (1516)
500-525	3.4% (236)	65-80	3.2% (158)
525-550	5.6% (125)	80-100	4.1% (146)
>550	10.8% (157)	100-130	5.2% (115)
		>130	7.1% (99)

Los Eventos Proarrítmicos pueden anticiparse no solo al inicio de la terapia sino en cada ajuste de dosis ascendente. La mayoría de los eventos proarrítmicos a menudo ocurren en un plazo de 7 días de iniciar terapia o de un incremento en la dosis; 75% de las proarritmias serias (Torsade de Pointes y VT empeorado) ocurrió en un plazo de 7 días del inicio de la terapia con sotalol, mientras 60% de tales acontecimientos ocurrió en un plazo de 3 días del inicio o un cambio de la dosis. Iniciar la terapia en 80 mg BID con titulación ascendente gradual de la dosis y evaluaciones apropiadas para la eficacia (ej., PES o Holter) y la seguridad (ej., Intervalo QT, ritmo cardíaco y electrolitos) antes de escalar la dosis, debe reducir el riesgo de proarritmia. Evitar la acumulación excesiva de sotalol en los pacientes con función renal disminuida, por una reducción apropiada de la dosis, también debe reducir el riesgo de proarritmia (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)

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 de Electrólito

El Sotalol no debe ser usado en pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia antes de corrección del desequilibrio, ya que estas condiciones pueden exacerbar 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 msec) puede promover arritmias serias y debe evitarse (ver Proarritmia debajo). Ocurrió bradicardia sinusal (ritmo cardíaco 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 cardíaco. Sin embargo, la experiencia en el uso de sotalol para tratar arritmias cardíacas 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.

Las advertencias siguientes están relacionadas con la actividad beta-bloqueadora del sotalol.

#### 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 cardíaco 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 BRONCOSPASTICAS EN GENERAL NO DEBEAN 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.

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.

### **Efectos indeseables:**

Durante las pruebas de precomercialización, 3186 pacientes con arritmias cardiacas (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 (ver Advertencias). 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.

La tabla siguiente enumera, como una función de la dosis, los eventos adversos más comunes (incidencia de 2% o mayor), sin tener en cuenta la relación para la terapia y el por ciento de pacientes que la discontinuaron debido al evento, según se obtuvieron a partir de ensayos clínicos que involucraron a 1292 pacientes con VT/VF sostenida.

Incidencia (%) de Reacciones Adversas y Descontinuaciones

<b>Dosis Diaria</b>							
Sistema Corporal							% Pacientes
	160mg	240mg	320mg	480mg	640mg	Cualq, Dosis*	Descont.
	(n=832)	(n=263)	(n=835)	(n=459)	(n=324)	(n=1292)	(n=1292)
<b>Síntomas Generales</b>							
infección	1	2	2	2	3	4	<1
Fiebre	1	2	3	2	2	4	<1
Dolor localizado	1	1	2	2	2	3	<1
<b>Cardiovascular</b>							
Disnea	5	8	11	15	15	21	2
bradicardia	8	8	9	7	5	16	2
Dolor en el pecho	4	3	10	10	14	16	<1
Palpitación	3	3	8	9	12	14	<1
Edema	2	2	5	3	5	8	1
ECG anormal	4	2	4	2	2	7	1
Hipotensión	3	4	3	2	3	6	2
Proarritmia	<1	<1	2	4	5	5	3
Síncope	1	1	3	2	5	5	1
Fallo cardiaco	2	3	2	2	2	5	1
Presíncope	1	2	2	4	3	4	<1
Trastorno vascular periférico	1	2	1	1	2	3	<1

Trastorno cardiovascular	1	<1	2	2	2	3	<1
Vasodilación	1	<1	1	2	1	3	<1
Descarga AICD	<1	2	2	2	2	3	<1
Hipertensión	<1	1	1	1	2	2	<1
Nervioso							
Fatiga	5	8	12	12	13	20	2
Vértigo	7	6	11	11	14	20	1
Astenia	4	5	7	8	10	13	1
Mareos	4	3	6	6	9	12	1
Dolor de cabeza	3	2	4	4	4	8	<1
Insomnio	1	1	5	5	6	8	<1
Sudoración	1	2	3	4	5	6	<1
Alteración de la conciencia	2	3	1	2	3	4	<1
Depresión	1	2	2	2	3	4	<1
Parestesia	1	1	2	3	2	4	<1
Ansiedad	2	2	2	3	2	4	<1
Cambio de humor	<1	<1	1	3	2	3	<1
Trastorno del apetito	1	2	2	1	3	3	<1
Embo;ia	<1	<1	1	1	<1	1	<1
Digestivo							
Náusea/Vómito	5	4	4	6	6	10	1
Diarrea	2	3	3	3	5	7	<1
Dispepsia	2	3	3	3	3	6	<1
Dolor abdominal	<1	<1	2	2	2	3	<1
Problema del colon	2	1	1	<1	2	3	<1
Flatulencia	1	<1	1	1	2	2	<1
Respiratorio							
Problema pulmonar	3	3	5	3	4	8	<1
Problema del tracto respiratorio superior	1	1	3	4	3	5	<1
Asma	1	<1	1	1	1	2	<1
Urogenital							
Trastorno genitourinario	1	0	1	1	2	3	<1

Disfunción sexual	<1	1	1	1	3	2	<1
Metabólico							
Valor de laboratorio anormal	1	2	3	2	1	4	<1
Cambio de peso	1	1	1	<1	2	2	<1
Musculoesquelético							
Dolor en las extremidades	2	2	4	5	3	7	<1
Dolor de espalda	1	<1	2	2	2	3	<1
Piel y Apéndices							
Rash	2	3	2	3	4	5	<1
Hematológico							
Sangramiento	1	<1	1	<1	2	2	<1
Sentidos Especiales							
Problema visual	1	1	2	4	5	5	<1

a) Debido a que los pacientes son contados a cada nivel de dosis ensayado, la columna Cualquier Dosis no puede determinarse añadiéndose a través de las dosis.

En un ensayo multicéntrico, no ciego, de 25 pacientes con taquicardia supraventricular y/o VT recibiendo diariamente dosis de 30, 90 y 210 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 mseg se vieron en 2 pacientes en el nivel de dosis diaria de 210 mg /m<sup>2</sup>. 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.

#### Eventos Adversos Potenciales

La experiencia extranjera de mercado 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 oculomucocutáneo 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, el clorhidrato del sotalol Tabletas USP se debe iniciar y aumentar las dosis en un hospital con facilidades para el monitoreo del ritmo cardíaco y la evaluación (ver Indicaciones y uso). El clorhidrato del sotalol Tabletas USP se

debe administrar sólo después de una evaluación clínica apropiada (ver Indicaciones y uso) y la dosis debe estar individualizada para cada paciente en base a la tolerancia y a la respuesta terapéutica. Los eventos proarrítmicos pueden ocurrir no sólo al inicio de la terapia, sino también con cada ajuste ascendente de la dosis.

#### Adultos

La dosis de Clorhidrato del sotalol Tabletas USP debe ajustarse gradualmente, permitiendo 3 días entre los incrementos de dosis para obtener concentraciones en estado estacionario en el plasma y permitir el monitoreo de intervalos QT. El ajuste graduado de la dosis ayudará a prevenir el uso de dosis que estén más altas que lo necesario para controlar la arritmia. La dosis inicial recomendada es 80 mg dos veces al día. Esta dosis puede aumentarse, si fuera necesario, después de la evaluación apropiada a 240 o 320 mg/día (120 a 160 mg dos veces al día). En la mayoría de los pacientes, la respuesta terapéutica se obtiene a una dosis diaria total del 160 a 320 mg/día, administradas en dos o tres dosis divididas. Algunos pacientes con arritmias ventriculares con riesgo para la vida, que no ceden fácilmente al tratamiento, pueden requerir dosis tan elevadas como 480 a 640 mg/día; sin embargo, estas dosis sólo deben prescribirse cuando el beneficio potencial sobrepasa el aumento del riesgo de reacciones adversas, de forma particular en la proarritmia. Debido a la larga vida media de eliminación terminal del sotalol, la dosificación en más de un régimen BID usualmente no es necesaria.

#### Pediatría

La dosificación pediátrica para Clorhidrato de sotalol Tabletas USP está aprobada para el Clorhidrato de sotalol Tabletas de los Laboratorios Berlex. Debido a la exclusividad de los derechos para la comercialización de Berlex, este producto no está etiquetado para uso pediátrico.

#### Dosificación en Trastorno Renal

##### Adultos

Debido a que el sotalol se excreta fundamentalmente en la orina y su vida media de eliminación terminal es prolongada en condiciones de trastorno renal, el intervalo de dosificación (tiempo entre las dosis divididas) del sotalol debe modificarse (cuando el aclaramiento de la creatinina es más bajo de 60 mL/min) de acuerdo con la tabla siguiente.

<b>Aclaramiento de la Creatinina mL/min</b>	<b>Intervalo de Dosificación* (horas)</b>
> 60	12
30-59	24
10-29	36-48
< 10	La Dosis debe individualizarse

La Dosis debe individualizarse

a) La dosis inicial de 80 mg y las dosis subsecuentes deben administrarse a estos intervalos. Ver el párrafo siguiente para los escalados de dosis.

Debido a que la vida media de eliminación terminal del clorhidrato de sotalol se incrementa en pacientes con trastorno renal, se requiere una duración más larga de la dosificación para alcanzar el estado estacionario.

#### Escalados de Dosis

En el trastorno renal esta debe hacerse después de la administración de 5 a 6 dosis a los intervalos apropiados (ver la tabla anterior). Debe tenerse precaución extrema al usar sotalol en pacientes con fallo renal sometidos a hemodiálisis. La vida media del sotalol es prolongada (hasta 69 horas) en pacientes anúricos. No obstante, sotalol puede eliminarse parcialmente por diálisis con el subsecuente rebote parcial de concentraciones cuando se completa la diálisis. Tanto la seguridad (ritmo cardiaco, intervalo QT) y la eficacia (control de la arritmia) deben monitorearse estrechamente.

#### Niños

No se ha investigado el uso del sotalol en niños con trastorno renal. La eliminación del sotalol es fundamentalmente por los riñones en forma inalterada. El uso de sotalol en cualquier grupo etario con disminución de la función renal debe hacerse a dosis bajas o con incremento de los intervalos entre las dosis. El monitoreo del ritmo cardiaco y QTc es más importante y tomará un tiempo más largo alcanzar el estado estacionario con cualquier dosis y/o frecuencia de administración.

#### Cambio a Clorhidrato de Sotalol Tabletas USP

Antes de iniciar el Clorhidrato de Sotalol Tabletas USP, la terapia antiarrítmica previa generalmente debe discontinuarse bajo un cuidadoso monitoreo por un mínimo de 2 a 3 vidas medias en plasma, si las condiciones clínicas del paciente lo permiten. (ver Interacciones Medicamentosas). El tratamiento se ha iniciado en algunos pacientes que recibieron lidocaína I.V. sin ningún efecto adverso. Después de discontinuar la amiodarona, no se debe iniciar el Clorhidrato de Sotalol Tabletas USP hasta que el intervalo QT se haya normalizado (ver Advertencias).

#### Preparación de la Solución Oral Extemporánea

La información relativa a la preparación de una solución oral extemporánea de sotalol está aprobada para el Clorhidrato de Sotalol Tabletas de los Laboratorios Berlex. Sin embargo, debido a los derechos de exclusividad para la comercialización de Berlex, este producto no está etiquetado con esta información.

#### Cambio a Clorhidrato de Sotalol AF de Clorhidrato de Sotalol Tabletas USP.

Los pacientes con una historia de AFIB/AFL asintomática que reciban actualmente Clorhidrato de Sotalol Tabletas USP para el mantenimiento del ritmo sinusal normal deben ser transferidos a Clorhidrato de Sotalol AF por las diferencias significativas en el etiquetado (ej., prospecto para el paciente del Clorhidrato de Sotalol AF, administración de la dosis e información sobre seguridad).

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Fármacos que experimentan metabolismo del CYP450.

El sotalol es primordialmente eliminado por excreción esperada que alteren la farmacocinética de sotalol. No es de esperar que el sotalol inhiba o induzca algunas enzimas del CYP450; por consiguiente, no se espera que alteren el PK de fármacos metabolizados por estas enzimas.

#### Antiarrítmicos.

La clase de fármacos antiarrítmicos, como disopiramida, quinidina y procainamida y otros fármacos Clase III (ej., amiodarona) no se recomiendan como terapia concomitante con sotalol, por su potencial para prolongar refractariedad (ver Advertencias). Hay sólo experiencia limitada con el uso concomitante de antiarrítmicos Clase Ib o Ic. Los efectos

aditivos Clase II también pueden anticiparse con el uso de otros agentes beta bloqueadores 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 o 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 Depletadores 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 depletador 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 cuándo 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 (ver Advertencias).

#### 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:**

Embarazo Categoría B

Los estudios de reproducción en ratas y conejos durante la organogénesis a 100 y 22 veces el MRHD como mg/kg (9 y 7 veces el MRHD como mg/m<sup>2</sup>), respectivamente, no revelaron ningún potencial teratogénico asociado con clorhidrato del sotalol. En conejos, una dosis alta de clorhidrato del sotalol (160 mg/kg/día) a 16 veces el MRHD como mg/kg (6 veces el MRHD como mg/m<sup>2</sup>) produjo un incremento leve en la muerte fetal probablemente debido a la toxicidad materna. Ocho veces la dosis máxima (80 mg/kg/día o 3 veces el MRHD como mg/m<sup>2</sup>) no dio como resultado una incidencia aumentada de muertes fetales. En ratas, 1000 mg/kg/día de clorhidrato del sotalol, 100 veces el MRHD (18 veces el MRHD como mg/m<sup>2</sup>), aumentó el número de resorciones tempranas, mientras a 14 veces la dosis máxima (2.5 veces el MRHD como mg/m<sup>2</sup>), no se observó ningún incremento en resorciones tempranas. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.

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.

Lactancia

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

Uso Pediátrico.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del sotalol en pacientes pediátricos. Sin embargo, la información relacionada con la farmacología clínica en pacientes pediátricos se ha aprobado para el Clorhidrato de sotalol Tabletas de los Laboratorios Berlex. Debido a la exclusividad de los derechos para la comercialización de Berlex, este producto no está etiquetado para uso pediátrico.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad.

No se observó ninguna evidencia de potencial carcinogénico en ratas durante un estudio de 24 meses de 137 a 275/mg/kg/día (aproximadamente 30 veces el máximo recomendado de

la dosis oral humana (MRHD) como mg/kg o 5 veces el MRHD como mg/m<sup>2</sup>) o en ratones, durante un estudio de 24 meses de 4141 a 7122 mg/kg/día (aproximadamente 450 a 750 veces el MRHD como mg/kg o 36 a 63 veces el MRHD como mg/m<sup>2</sup>).

El sotalol no se ha evaluado en ninguna prueba específica de mutagenicidad o clastogenicidad. No ocurrió ninguna reducción significativa en la fertilidad en ratas a dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces el MRHD como mg/kg o 9 veces el MRHD como mg/m<sup>2</sup>) antes de copular, excepto por una reducción pequeña en el número de descendencia por camada.

#### **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

#### **Sobredosis:**

La sobredosis accidental o intencional con clorhidrato de sotalol raramente ha resultado en muerte.

#### Síntomas y Tratamiento de Sobredosis

Los signos más comunes a esperar son bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, broncoespasmo e hipoglucemia. En los casos de sobredosis intencional masiva (2 a 16 gramos) de clorhidrato del sotalol se observaron las siguientes conclusiones clínicas: hipotensión, bradicardia, asistolia cardíaca, prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y complejos ventriculares prematuros. Si la sobredosis ocurre, la terapia con sotalol debería ser descontinuada y observarse al paciente estrechamente. Debido a la falta de unión a proteínas, la hemodiálisis es útil para reducir las concentraciones del sotalol en el plasma. Los pacientes deben ser cuidadosamente observados hasta que los intervalos QT sean normalizados y el ritmo cardíaco regrese a los niveles de > 50 bpm. La ocurrencia de hipotensión después de una sobredosis puede ser asociada con una fase inicial lenta de eliminación del fármaco (vida media de 30 horas) que se piensa se deba a una reducción temporal de la función renal causada por la hipotensión. Además, si se requiere, se sugieren las siguientes medidas terapéuticas:

Bradicardia o Asistolia Cardíaca: Atropina, otro fármaco anticolinérgico, un agonista beta adrenérgico o un marcapasos cardíaco transvenoso.

Bloqueo Cardíaco: (de segundo y tercer grado) marcapasos cardíaco transvenoso.

Hipotensión: (dependiendo de los factores asociados) epinefrina en lugar de isoproterenol o la noradrenalina pueden ser útiles.

Broncoespasmo: Aminofilina o aerosol beta-2-receptor estimulante.

Torsade de Pointes: Cardioversión con corriente continua, marcapasos cardíaco transvenoso, epinefrina, sulfato de magnesio.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C07AA07

Grupo Farmacoterapéutico: C: Sistema cardiovascular, C07: Agentes beta-bloqueantes, C07A: Agentes beta-bloqueantes, C07AA: 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 estabilizadora de la membrana. Aunque ocurre beta-bloqueo significativo a dosis orales tan bajas como 25 mg, 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. (Ver Advertencias para descripción de la relación entre QTc y arritmias tipo Torsade de Pointes).

#### 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 vs. 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.

La información de la farmacocinética pediátrica está aprobada para el Clorhidrato de Sotalol, Tabletas, de los Laboratorios Berlex. Sin embargo, debido a la exclusividad de los derechos de comercialización de Berlex, este producto farmacéutico no está etiquetado para uso pediátrico.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de abril de 2024.