

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sotapor 80 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de hidrocloruro de sotalol

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de Sotapor 80 mg contiene 53,8 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos redondos biconvexos de color blanco con una línea de división en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sotapor comprimidos, administrados por vía oral, está indicado en:

Arritmias ventriculares:

- Tratamiento de las taquiarritmias ventriculares amenazantes para la vida.
- Tratamiento de taquiarritmias ventriculares no sostenidas sintomáticas.

Arritmias supraventriculares:

- Profilaxis de la taquicardia auricular paroxística, fibrilación auricular paroxística, taquicardia de reentrada nodal A-V paroxística, taquicardia de reentrada A-V paroxística incorporando vías accesorias y taquicardia supraventricular paroxística tras cirugía cardíaca.
- Mantenimiento del ritmo sinusal tras la conversión de fibrilación auricular o flutter auricular.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El inicio del tratamiento o las modificaciones en la dosificación de Sotapor, deben realizarse tras una valoración médica apropiada incluyendo el control de ECG con medida del intervalo QT ajustado, y una valoración de la función renal, del balance electrolítico y de la medicación concomitante (Ver sección 4.4).

Tal y como sucede con otros agentes antiarrítmicos, se recomienda iniciar la administración de Sotapor y realizar los incrementos de dosis posteriores en un centro con capacidad para monitorizar y valorar el ritmo cardíaco. La dosificación debe individualizarse y basarse en la respuesta del paciente. Los eventos proarrítmicos pueden aparecer no sólo al inicio de la terapia, sino también en cada incremento del ajuste de dosis.

Dadas sus propiedades bloqueantes β -adrenérgicas, el tratamiento con Sotapor no debe interrumpirse bruscamente, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica (angina de pecho, infarto agudo previo de miocardio) o hipertensión, para prevenir la exacerbación de la enfermedad (Ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Sotapor en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Se recomienda la siguiente pauta de dosificación:

Sotapor comprimidos, vía oral: La dosis inicial es de 80 mg, administrados en dosis única o dividida en dos dosis.

La dosificación oral de Sotapor deberá ajustarse gradualmente con intervalos de 2-3 días entre cada incremento de dosis hasta alcanzar el estado de equilibrio, y permitir la monitorización de los intervalos QT. En la mayoría de los pacientes se obtiene una respuesta con una dosis diaria de 160 a 320 mg/día, administrada en 2 dosis divididas con un intervalo aproximado de 12 horas.

Algunos pacientes con arritmias ventriculares refractarias amenazantes para la vida, pueden requerir dosis de 480-640 mg/día; sin embargo, estas dosis sólo deben prescribirse cuando el potencial beneficio supere el riesgo de aumentar las reacciones adversas, particularmente las proarritmias. (Ver sección 4.4.).

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

Debido a que Sotapor se excreta principalmente por orina, la dosis de Sotapor debe reducirse cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 60 ml/min según la tabla siguiente:

<u>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</u>	<u>Ajuste de dosis</u>
> 60	Dosis recomendada de Sotapor
30-60	1/2 Dosis recomendada de Sotapor
10-30	1/4 Dosis recomendada de Sotapor
< 10	Evitar

El aclaramiento de creatinina puede estimarse a partir de la creatinina sérica por la fórmula de Cockcroft y Gault:

Hombres:

$(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}$

$72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$

Mujeres: idem x 0,85

Cuando los valores de creatinina sérica se expresan en $\mu\text{mol/l}$, divide el valor obtenido entre 88,4 (1 mg/dl= 88,4 $\mu\text{mol/l}$).

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

4.3. Contraindicaciones

Sotapor no debe administrarse cuando existan evidencias de:

- Enfermedad del seno (incluyendo bloqueo sino-auricular) sin marcapasos
- Bloqueo cardíaco A-V de 2º y 3º grado, excepto en pacientes con marcapasos funcionando
- Síndromes de QT largo congénitos o adquiridos
- Torsades de pointes
- Bradicardia sinusal sintomática
- Insuficiencia cardíaca congestiva no controlada
- Shock cardiogénico
- Anestesia que produce depresión miocárdica
- Feocromocitoma no tratado
- Hipotensión (excepto la debida a arritmia)
- Fenómeno de Raynaud y trastornos circulatorios periféricos graves
- Antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma bronquial
- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Acidosis metabólica
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min)
- Angina de pecho Prinzmetal
- Tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT:
 - Antiarrítmicos de la clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida...)
 - Antiarrítmicos de la clase III (amiodarona, dronedarona, dofetilida, ibutilida...)
 - Algunos antipsicóticos (fenotiazinas, sulpirida, amisulpirida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol...) y algunos antidepresivos
 - Algunos antibióticos (macrólidos, fluorquinolonas, antifúngicos imidazol y triazol, pentamidina y saquinavir)
 - Algunos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol, mizolastina...)
 - Otros principios activos como cisaprida, bepridil, difemanilo, alcaloides de vinca, domperidona, etc

Tratamiento concomitante con floctafenina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Retirada brusca:

No interrumpir nunca el tratamiento bruscamente en pacientes con angina de pecho.

Se ha observado hipersensibilidad a las catecolaminas en pacientes a los que se suprimió el tratamiento con β -bloqueantes. Se han descrito casos ocasionales de exacerbación de angina de pecho, arritmias graves y, en algunos casos, se ha notificado infarto de miocardio una vez retirado bruscamente el tratamiento. Los pacientes deben ser monitorizados cuando se retire un tratamiento crónico con Sotapor, especialmente aquéllos con cardiopatía isquémica.

La dosis debe reducirse gradualmente en un período de una a dos semanas, y si fuera necesario, iniciar al mismo tiempo el tratamiento de sustitución. La interrupción repentina puede desenmascarar una insuficiencia coronaria latente. Además, puede desarrollarse hipertensión.

Proarritmia:

Experiencia post-comercialización:

La reacción adversa más peligrosa de los medicamentos antiarrítmicos es el agravamiento de las arritmias preexistentes o la provocación de nuevas arritmias.

Los medicamentos que prolongan el intervalo QT, incluyendo sotalol, pueden producir torsades de pointes, una taquicardia ventricular polimórfica asociada a la prolongación del intervalo QT.

El riesgo de torsades de pointes está asociado a:

- antecedentes de prolongación del intervalo QT (>450 ms)
- reducción de la frecuencia cardíaca (<60 ppm)
- reducción del potasio y magnesio séricos (especialmente en tratamiento concomitante con diuréticos)
- concentraciones plasmáticas elevadas de sotalol (como consecuencia de sobredosis o insuficiencia renal)
- el uso concomitante de sotalol con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT y se han relacionado con la aparición de torsades de pointes. (Ver secciones 4.3 y 4.5)
- arritmias ventriculares graves
- en las mujeres, parece incrementarse el riesgo de desarrollar torsades de pointes.

La monitorización por ECG inmediatamente antes o después de los episodios revela normalmente intervalos QT y QTc prolongados significativamente. En los ensayos clínicos no se inició el tratamiento con Sotapor en pacientes cuyo intervalo QTc previo al tratamiento excedía los 450 msegundos. Debe ajustarse con mucha precaución la dosis de Sotapor en pacientes con intervalos QT prolongados.

La incidencia de torsades de pointes es dosis-dependiente. Las torsades de pointes normalmente aparecen tras iniciar el tratamiento o al incrementar la dosis. No obstante, puede ocurrir tras un largo periodo de tratamiento incluso sin cambiar la dosis. Pueden ser auto-limitados o asociados a los síntomas (por ejemplo, síncope) o en casos raros pueden progresar a fibrilación ventricular. En ensayos clínicos con pacientes con taquicardia ventricular (TV)/fibrilación ventricular (FV) sostenida, la incidencia de proarritmia grave (torsades de pointes o nueva TV/FV sostenida) fue <2% con dosis de hasta 320 mg. A dosis superiores, la incidencia fue más del doble.

Ensayos clínicos en arritmia: Durante los ensayos clínicos, el 4,3% de 3257 pacientes con arritmias experimentaron una arritmia ventricular nueva o un agravamiento de la arritmia ventricular, incluyendo taquicardia ventricular sostenida (aproximadamente 1%) y torsades de pointes (2,4%). Además, en aproximadamente el 1% de los pacientes, las muertes se consideraron relacionadas con el fármaco. En los pacientes con otras arritmias ventriculares y supraventriculares menos graves, la incidencia de torsades de pointes fue de 1% y 4% respectivamente.

Proarritmias graves incluyendo torsades de pointes se relacionaron con la dosis tal como se indica a continuación:

Incidencia de proarritmias graves por dosis para pacientes con taquicardia ventricular (VT)/fibrilación ventricular (VF) sostenida		
Dosis diaria (mg)	Incidencia de proarritmias graves*	Pacientes (n)
1 - 80	0	(0/72)
81 - 160	0,5%	(4/838)
161 - 320	1,8%	(17/960)
321 - 480	4,5%	(21/471)
481 - 640	4,6%	(15/327)

> 640	6,8%	(7/103)
-------	------	---------

* torsades de pointes o nueva VT/VF sostenida

Otros factores de riesgo para las torsades de pointes fueron la excesiva prolongación del intervalo QTc y los antecedentes de cardiomegalia o insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con taquicardia ventricular sostenida y con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva presentan el riesgo más elevado de proarritmia grave (7%).

El inicio del tratamiento con 80 mg e incrementos graduales en la titulación de la dosis reduce el riesgo de proarritmia.

Durante el tratamiento, debe efectuarse un control médico estricto y del ECG a intervalos regulares. Si los parámetros del ECG se deterioran, por ejemplo prolongación de intervalo QRS o QT del 25% o superior, prolongación del intervalo PQ del 50% o superior, o si el intervalo QTc es mayor de 480 mseg durante el tratamiento, o si la frecuencia y gravedad de las arritmias aumenta, debe efectuarse una nueva evaluación de la relación beneficio-riesgo y debe considerarse seriamente la reducción de dosis o la retirada del medicamento. Debe tenerse precaución, independientemente del intervalo QT, debido a los múltiples factores de riesgo asociados con torsades de pointes.

Bradicardia: Si el ritmo cardíaco desciende a 50-55 pulsaciones por minuto en reposo y los pacientes presentan síntomas relacionados con bradicardia, debe reducirse la dosis. La bradicardia aumenta el riesgo de torsade de pointes. En pacientes con arritmia que recibieron Sotapor en ensayos clínicos, la bradicardia sinusal (tasa cardíaca < 50 bpm) se observó con una frecuencia del 13%.

Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado: Administrar con precaución debido al efecto dromotrópico negativo del sotalol.

Trastornos electrolíticos: Sotapor no debe administrarse a pacientes con hipokalemia o hipomagnesemia si no se ha corregido el desequilibrio; estas alteraciones pueden incrementar el grado de prolongación del QT y la posibilidad de aparición de torsades de pointes. Deberá prestarse especial atención al equilibrio electrolítico y ácido-base en pacientes que experimenten diarrea grave o prolongada, o en pacientes que reciban concomitantemente medicamentos que deplecionan magnesio y/o potasio.

Insuficiencia cardíaca congestiva: Los β -bloqueantes pueden deprimir más la contractilidad miocárdica y provocar una insuficiencia cardíaca más grave. En pacientes con disfunción ventricular izquierda controlada mediante tratamiento (por ejemplo, inhibidores ECA, diuréticos, digitálicos, etc), se recomienda tener precaución al iniciar el tratamiento y durante el ajuste de dosis, siendo apropiado utilizar una dosis inicial baja y una cuidadosa titulación de las dosis.

Infarto de miocardio reciente: En pacientes post-infartados con alteración de la función ventricular izquierda, debe considerarse la relación beneficio-riesgo de la administración de sotalol. Durante el inicio y el seguimiento del tratamiento son fundamentales la monitorización y ajuste adecuado de la dosis. Los resultados adversos de los ensayos clínicos que involucran fármacos antiarrítmicos (por ejemplo aumento aparente en la mortalidad) indican que debe evitarse la administración de Sotapor en pacientes con fracciones de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$ sin arritmias ventriculares graves.

En un gran ensayo controlado en pacientes con infarto de miocardio reciente sin fallo cardíaco, que no presentaban necesariamente arritmias ventriculares, el tratamiento oral con clorhidrato de sotalol se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad no estadísticamente significativo en comparación con el grupo placebo (18%). En un estudio post-infarto que utilizó una dosis fija de 320 mg una vez al día, y en un

segundo ensayo aleatorizado en pacientes post-infartados de alto riesgo, con fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$, y tratados con dosis altas (640 mg/día), hubo indicios de un aumento de muertes tempranas repentinas.

Cambios electrocardiográficos: Si se observa una excesiva prolongación del intervalo QT > 550 mseg, que puede ser signo de toxicidad. Se requiere un control estricto y una nueva evaluación de la relación beneficio/riesgo. El riesgo de torsades de pointes es proporcional al grado de prolongación del intervalo QT. La pausa sinusal, el paro sinusal y la disfunción sinusal nodal se observaron en menos del 1% de los pacientes. La incidencia de bloqueo AV de segundo y tercer grado fue de aproximadamente el 1%.

Anafilaxis: Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas a una variedad de alérgenos pueden presentar reacciones más graves en administraciones repetidas con β -bloqueantes. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habitualmente utilizadas de adrenalina para el tratamiento de reacciones alérgicas.

Anestesia: Debido a sus propiedades β -bloqueantes, sotalol puede disminuir la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. Se debe informar al anestesista de que el paciente está en tratamiento con sotalol.

Como sucede con otros agentes β -bloqueantes, Sotapor debe utilizarse con precaución en pacientes sometidos a cirugía y en asociación con anestésicos que puedan causar depresión miocárdica, como ciclopropano o tricloroetileno.

Diabetes mellitus: Sotapor debe utilizarse con precaución en pacientes con diabetes mellitus (especialmente diabetes lábil) o con antecedentes de episodios de hipoglucemia espontánea, ya que el bloqueo puede enmascarar ciertos signos importantes del inicio de una hipoglucemia aguda, por ej. taquicardia.

Tirotoxicosis: Los β -bloqueantes pueden enmascarar ciertos signos clínicos de hipertiroidismo (por ej. la taquicardia). Los pacientes susceptibles de desarrollar una tirotoxicosis, deben controlarse adecuadamente para evitar que la retirada brusca del bloqueo β produzca una exacerbación de los síntomas del hipertiroidismo, incluyendo una crisis tiroidea.

Insuficiencia renal: Sotapor se elimina principalmente por vía renal a través de filtración glomerular y en un menor grado por secreción tubular. Hay una relación directa entre función renal, medida por creatinina sérica o por aclaramiento de creatinina, y la semivida de eliminación de Sotapor y su excreción urinaria. Las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2.).

Psoriasis: En raras ocasiones se ha comunicado que los medicamentos β -bloqueantes exacerben los síntomas de psoriasis vulgaris.

Interacciones medicamentosas de laboratorio: La presencia de sotalol en orina puede producir niveles elevados falsos de la metanefrina urinaria medida por métodos fotométricos. La orina de los pacientes en los que se sospeche feocromocitoma y que sean tratados con sotalol, debe ser analizada utilizando el método de HPLC con fase extractiva sólida.

Debe advertirse a los deportista que este medicamento contiene un principio activo que puede inducir falsos positivos en las pruebas de dopaje.

Información importante sobre algunos de los componentes de Sotapor: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia

observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las características especiales de sotalol pueden causar arritmias graves (torsades de pointes), especialmente en casos de hipopotasemia y y/o bradicardia. La combinación con otros medicamentos es muy delicada y requiere un estrecho control clínico y del ECG.

Asociaciones contraindicadas:

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

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: ver sección 4.3

Medicamentos inductores de torsades de pointes:

- principios activos antiarrítmicos clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida...),
- principios activos antiarrítmicos clase III (amiodarona, dronedarona, dofetilida, ibutilida...),
- algunos antipsicóticos (fenotiazidas (tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina) sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol...),
- algunos antidepresivos,
- algunos antibióticos (fluorquinolonas y macrólidos),
- algunos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol, mizolastina),
- bepridil, cisaprida, difemanilo, cimetidina, vincamina IV, domperidona etc.

Aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes (ver sección 4.3).

Asociaciones no recomendadas:

Otros medicamentos que prolongan el intervalo QT: Sotapor se debe dar con extrema precaución junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Nota: la siguiente lista no es exhaustiva, debe consultarse siempre las etiquetas de los medicamentos concomitantes.

- Antiarrítmicos: clase Ia (procaïnamida, ajmalina), Ic (flecainida, cibenzolina), III (azimilida);
- Antidepresivos: ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina), tricíclicos (clomipramina, amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina);
- Antipsicóticos: fenotiazinas (mesoridazina, tioridazina, levomepromazina, clorpromazina), butirofenonas (fluvoxamina), otros (sultoprida, sertindol);
- Antibióticos: fluoroquinolonas (ciprofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, levofloxacino) macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina);
- Antimaláricos. (halofantrina, cloroquina, artenimol);
- Antihistamínicos: antihistamínicos H₁ (prometazina, difenidramina); antihistamínicos H₂ (cimetidina, famotidina)
- Procinéticos gástricos/antieméticos: (ondansetron);
- Inhibidores de la proteína quinasa: (vandetanib, sunitinib, sorafenib);
- Otros: (trióxido de arsénico, donepezilo, propofol, trazodona, hidrocodona, metadona, bepridil, probucol, ranolazina, hidroxizina, fluconazol, papaverina, anagrelida).

Halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, metadona: Aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes.

Si es posible, hay que interrumpir los medicamentos inductores de torsades de pointes, a no ser que se trate de un antiinfeccioso. Si no se puede evitar la combinación, debe medirse el intervalo QT previamente y controlarse el ECG.

Diltiazem, verapamilo:

Como con otros beta-bloqueantes, pueden aparecer alteraciones en el automatismo (bradicardia excesiva, parada sinusal), alteraciones de la conducción atrioventricular y sinoatrial y fallo cardíaco (efecto sinérgico). Este tipo de combinación sólo deberá utilizarse con estrecho control clínico y del ECG, especialmente en ancianos y al inicio del tratamiento.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

Medicamentos que producen hipopotasemia (diuréticos eliminadores de potasio, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida, amfotericina B (IV)): Aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes.

Debería corregirse cualquier disminución en los niveles de potasio antes de administrar el producto. Es necesario control clínico, electrolítico y del ECG.

Medicamentos inductores de bradicardia (antagonistas del calcio inductores de bradicardia: diltiazem, verapamilo; antihipertensivos de acción central tales como clonidina, guanfacina, alfa-metildopa; glucósidos digitálicos incluyendo digoxina; antiarrítmicos de clase Ia y Ic; mefloquina; inhibidores de la colinesterasa tales como los utilizados en la enfermedad de Alzheimer, p. ej. donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina, neostigmina, piridostigmina, ambemonio; pilocarpina, otros agentes beta-bloqueantes).

Aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes, dado que las propiedades de sotalol también inducen torsades de pointes. Es necesario el control clínico y del ECG.

Adicionalmente, para los antihipertensivos de acción central, puede producirse hipertensión de rebote si se interrumpen bruscamente.

Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol). Puede producirse hipomagnesemia aumentando el potencial de torsades de pointes

Anestésicos volátiles halogenados: sotalol disminuye el mecanismo de compensación cardiovascular (los beta-agonistas pueden emplearse durante el procedimiento para ayudar a los beta-bloqueantes). Como regla general, no debería interrumpirse el tratamiento con sotalol y nunca debe interrumpirse bruscamente. Se debe informar al anestésico de que el paciente está en tratamiento con sotalol.

Insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes: Todos los beta-bloqueantes pueden enmascarar ciertos signos de hipoglucemia: palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los beta-bloqueantes no cardioselectivos aumentan la incidencia y gravedad de la hipoglucemia. Informar al paciente y aumentar el autocontrol sanguíneo, especialmente al inicio del tratamiento.

Propafenona: Alteraciones de la contractibilidad, automatismo y conducción (inhibición de los mecanismos simpaticomiméticos compensatorios). Es necesario el control clínico y del ECG.

Baclofeno: Aumento del efecto antihipertensivo. Debe controlarse la tensión arterial y ajustarse si es necesario la dosis del antihipertensivo.

Lidocaína (administración intravenosa): Aumento de los niveles plasmáticos de lidocaina, con posibles efectos adversos neurológicos y cardíacos (por disminución del aclaramiento hepático de lidocaina). Se requiere control clínico y del ECG.

Asociaciones a tener en cuenta:

AINES (se extrapolan los datos de indometacina): Disminuyen el efecto antihipertensivo (los AINES inhiben las prostaglandinas vasodilatadoras; los AINES pirazólicos retienen sodio y agua).

Antidepresivos del grupo de la Imipramina (tricíclicos), neurolépticos fenotiazínicos, amifostina: Aumento del efecto antihipertensivo y riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Bloqueantes de los canales de calcio (dihidropiridinas): hipotensión, fallo cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca latente o incontrolada (efecto inotrópico negativo de dihidropiridinas (in vitro), más o menos marcado dependiendo del producto, y susceptible de adicionarse al efecto inotrópico negativo de sotalol). La presencia de sotalol puede también minimizar la reacción refleja simpática que se produce por la excesiva repercusión hemodinámica.

Dipiridamol (administración intravenosa): Aumenta el efecto antihipertensivo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales realizados con clorhidrato de sotalol no han revelado evidencias de teratogenicidad ni otros efectos perjudiciales en el feto.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que el clorhidrato de sotalol atraviesa la barrera placentaria, y se detecta en el líquido amniótico. Los β -bloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo que puede producir muerte fetal intrauterina y partos inmaduros prematuros. Existe un riesgo elevado de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato y en el periodo postnatal. Por consiguiente, Sotapor debe utilizarse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio supera el posible riesgo para el feto. Neonatos pueden experimentar bradicardia, hipoglucemia o hipotensión después del nacimiento en pacientes que reciban beta-bloqueantes, incluyendo sotalol a corto plazo. El neonato debe ser monitorizado en las 48-72 horas después del parto, si no es posible interrumpir la terapia materna con Sotapor en los 2-3 días anteriores al nacimiento.

Lactancia: La mayoría de los β -bloqueantes, en concreto los compuestos lipofílicos, pasan a la leche materna, aunque en grado variable. Sotapor se excreta en la leche materna.

Se ha descrito hipoglucemia y bradicardia en lactantes cuyas madres estaban siendo tratadas con algunos beta-bloqueantes con baja unión a proteínas plasmáticas.

Por consiguiente, no se recomienda su uso durante la lactancia.

Por tanto, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero debe tenerse en cuenta la incidencia ocasional de efectos secundarios tales como mareo y fatiga (Ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Sotapor es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, y las reacciones adversas más frecuentes son debidas a sus propiedades β -bloqueantes. Las reacciones adversas son habitualmente de naturaleza transitoria y en raras ocasiones precisan la interrupción o retirada del tratamiento. Si se detectan, habitualmente remiten al reducir la dosificación. Las reacciones adversas más significativas son aquellas debidas a la proarritmia, incluyendo las torsades de pointes (Ver sección 4.4.)

Uso en arritmias:

En ensayos clínicos, 3256 pacientes con arritmias cardíacas (1363 con taquicardia ventricular sostenida) recibieron Sotapor oral, de los cuales 2451 recibieron el fármaco durante al menos dos semanas. Los eventos adversos más significativos fueron torsades de pointes y otras nuevas arritmias ventriculares graves, que se produjeron en la siguiente proporción:

	VT/VF (n = 1363)	NSVT/PVC (n = 946)	SVA (n = 947)
Torsade de pointes	4,1%	1,0%	1,4%
VT/VF sostenida	1,2%	0,7%	0,3%

VT = taquicardia ventricular; VF = fibrilación ventricular; NSVT = taquicardia ventricular no sostenida; PVC = contracción ventricular prematura; SVA = arritmia supraventricular.

En resumen, en estudios realizados en pacientes con arritmias cardíacas, fue necesario interrumpir el tratamiento a causa de los eventos adversos en el 18% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que ocasionaron la interrupción del tratamiento con Sotapor fueron: fatiga 4%, bradicardia (<50 ppm) 3%, disnea 3%, proarritmia 2%, astenia 2% y mareos 2%.

Tabla resumen de reacciones adversas

La frecuencia se define según las categorías siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuencia no conocida	Trombocitopenia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuencia no conocida	Hipoglucemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Muy frecuentes	Trastornos del sueño
	Frecuentes	Depresión Ansiedad Cambios del estado de ánimo
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Astenia Cefaleas Mareo Vahído

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
	Frecuentes	Parestesia Fatiga Síncope Presíncope Disgeusia
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes	Alteración visual
<i>Trastornos cardíacos</i>	Muy frecuentes	Bradicardia Disnea Dolor torácico Edema Palpitaciones Electrocardiografía anormal
	Frecuentes	Torsade de pointes Insuficiencia cardíaca Hipotensión Arritmia Síncope Presíncope
	Frecuencia no conocida	Bloqueo auriculoventricular Enfermedad vascular periférica (síndrome de Raynaud, claudicación intermitente) Angina de pecho
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Asma
	Frecuencia no conocida	Broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Vómitos Diarrea
	Frecuentes	Dolor abdominal Dispepsia Náuseas Flatulencia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Erupción Alopecia Prurito Hiperhidrosis
	Frecuencia no conocida	Trastornos psoriásicos

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Espasmos musculares Mialgia Artralgia
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Frecuentes	Disfunción sexual
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Pirexia
<i>Circunstancias sociales</i>	Frecuentes	Discapacidad auditiva

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

En raras ocasiones la sobredosis intencionada o accidental con Sotapor ha producido la muerte. La hemodiálisis reduce en gran medida los niveles plasmáticos de sotalol.

Síntomas y tratamiento de la sobredosis: Los signos esperados con mayor frecuencia son bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, broncoespasmo e hipoglucemia. En casos de sobredosis masiva intencionada (2-16 g) de Sotapor, se observaron las siguientes manifestaciones clínicas: hipotensión, bradicardia, prolongación del intervalo QT, complejos prematuros ventriculares, taquicardia ventricular, torsades de pointes.

Si se produce una sobredosis, se suspenderá el tratamiento con Sotapor y se mantendrá al paciente en observación. Además, si fuera necesario, se recomiendan las siguientes medidas terapéuticas:

Bradicardia: Atropina, otros medicamentos anticolinérgicos, un agonista β -adrenérgico o marcapasos cardíaco transvenoso.

Bloqueo cardíaco (segundo y tercer grado): Marcapasos cardíaco transvenoso.

Hipotensión: Dependiendo de los factores asociados, puede ser útil la administración de adrenalina más que el uso de isoprenalina o noradrenalina.

Broncoespasmo: Teofilina o un aerosol estimulante de los receptores β_2 .

Torsades de pointes: Cardioversión DC, marcapasos cardíaco transvenoso, adrenalina, y/o sulfato magnésico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Beta-Bloqueantes Adrenérgicos No Cardioselectivos, solos, código ATC: C07AA 07.

D, l- sotalol es un agente hidrofílico bloqueante de receptores β -adrenérgicos no selectivo, carente de actividad simpaticomimética intrínseca y de actividad estabilizadora de membrana.

Sotapor tiene dos propiedades antiarrítmicas, como bloqueante de β -adrenoreceptores (Clase II de Vaughan Williams) y prolongando la duración del potencial de acción cardíaco (Clase III de Vaughan Williams). Sotalol no tiene efecto conocido sobre la velocidad ascendente y por consiguiente no tiene efecto sobre la fase de despolarización.

Sotalol prolonga uniformemente la duración del potencial de acción en tejidos cardíacos ya que retrasa la fase de repolarización. Sus efectos principales son la prolongación de los periodos refractarios efectivos de las rutas accesorias auricular y ventricular.

Las propiedades de Clase II y III se pueden reflejar en el electrocardiograma de superficie mediante una prolongación de los intervalos PR, QT Y QTC (QT corregido por la frecuencia cardíaca) sin alteraciones significativas en la duración del QRS.

Los isómeros d- y l- de sotalol HCL tienen efectos antiarrítmicos de Clase III similares mientras que el isómero l- es virtualmente responsable de toda la actividad β -bloqueante. Aunque pueden aparecer efectos significativos β -bloqueantes con dosis orales tan bajas como 25 mg, los efectos de Clase III generalmente se observan con dosis diarias superiores a 160 mg.

Su actividad bloqueante de receptores β -adrenérgicos produce una reducción de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo) y una reducción limitada de la contractilidad (efecto inotrópico negativo). Estas modificaciones cardíacas reducen el consumo miocárdico de oxígeno y el trabajo cardíaco. Tal y como sucede con otros β - bloqueantes, sotalol inhibe la liberación de renina. Este efecto supresor de la renina es significativo, tanto en reposo como durante el ejercicio. Al igual que otros bloqueantes β -adrenérgicos, Sotapor produce una gradual pero significativa reducción de las presiones sanguíneas, sistólica y diastólica, en pacientes hipertensos. Con una dosis única diaria se mantiene el control de la presión sanguínea durante veinticuatro horas tanto en posición supina como en bipedestación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de Sotapor por vía oral es prácticamente completa (mayor del 90%). Tras su administración oral, la Cmax se alcanza entre las 2,5 y 4 horas, y los niveles plasmáticos en estado de equilibrio se alcanzan en 2-3 días. La absorción se reduce en aproximadamente un 20% cuando se administra con una comida estándar, en comparación con condiciones de ayuno. En el rango de dosis de 40-640 mg/día, las concentraciones plasmáticas de Sotapor son proporcionales a la dosis administrada. La distribución es central (plasma) y periférica, con una vida media de eliminación de 10-20 horas.

Sotalol no se une a las proteínas plasmáticas y no se metaboliza. Presenta escasa variabilidad interindividual respecto a los niveles plasmáticos. Sotalol atraviesa difícilmente la barrera hematoencefálica, presentando concentraciones en líquido cefalorraquídeo de únicamente el 10% de las plasmáticas. La ruta principal de eliminación es la excreción renal. Aproximadamente, del 80 al 90% de la dosis se excreta inalterada en orina, mientras que el resto se excreta en heces. En caso de insuficiencia renal son necesarias dosis más bajas (Ver sección 4.2). La edad no altera significativamente su farmacocinética, aunque una insuficiencia renal en pacientes geriátricos puede disminuir su tasa de excreción, originando un aumento en la acumulación del fármaco.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Ácido esteárico
Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

Tres años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original. Mantener el envase perfectamente cerrado protegido de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sotapor, comprimidos con 80 mg de clorhidrato de sotalol, en blister de aluminio/PVC-PVDC con 30 comprimidos (3 blísteres x 10 comprimidos).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sotapor 80 mg comprimidos, N° Registro: 62.001.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 Diciembre-1998.

Fecha de la renovación de la autorización: Febrero 2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020