

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SOTAHEXAL

cloridrato de sotalol

APRESENTAÇÕES

SOTAHEXAL (cloridrato de sotalol) comprimidos 160 mg. Embalagem contendo 20 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 160 mg contém:

cloridrato de sotalol..... 160 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido

(lactose monoidratada, amido, hiprolose, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SOTAHEXAL é indicado no tratamento de:

Arritmias

- Taquiarritmia ventricular grave¹.
- Taquiarritmia ventricular não-sustentada sintomática² e contrações ventriculares prematuras sintomáticas³.
- Profilaxia da taquicardia atrial paroxística⁴, fibrilação atrial paroxística⁵, taquicardia paroxística do nó atrioventricular reentrante⁶, taquicardia atrioventricular paroxística reentrante por vias acessórias⁷ e taquicardia supraventricular paroxística⁸ após cirurgia cardíaca.
- Manutenção do ritmo sinusal normal após a conversão da fibrilação ou flutter atrial.
- Controle do índice ventricular em pacientes com fibrilação atrial crônica ou flutter atrial⁹.
- Arritmias causadas por excesso de catecolaminas circulantes¹⁰ e aquelas devido ao aumento da sensibilidade às catecolaminas¹¹.

Nenhum medicamento antiarrítmico tem demonstrado reduzir a incidência de morte súbita em pacientes com arritmias supraventricular ou ventricular assintomática. Uma vez que a maioria dos medicamentos antiarrítmicos tem potencial pró-arrítmico ou para aumentar a incidência de morte súbita, os médicos devem considerar cautelosamente os riscos e os benefícios da terapia antiarrítmica nestes pacientes.

Angina Pectoris¹²

SOTAHEXAL reduz a incidência e severidade dos ataques de angina e aumenta a tolerância ao exercício. Pode ser usado em todos os casos de angina pectoris incluindo casos severos e intratáveis.

Pós-Infarto do Miocárdio

SOTAHEXAL quando administrado dentro de 5 a 14 dias do infarto agudo do miocárdio¹³, produz uma significativa redução no índice de reinfarto, e uma tendência de mortalidade mais baixa durante o primeiro ano após o infarto (vide

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/Infarto do miocárdio recente).

- ^{1,2} CID I47.2 – Taquicardia ventricular
- ³ CID I49.3 – Despolarização ventricular prematura
- ⁴ CID I47 – Taquicardia paroxística
- ^{6,7} CID R00 - Anormalidades do batimento cardíaco
- ^{5,9} CID I48 – “Flutter” e fibrilação atrial
- ^{8,10,11} CID I47.1 – Taquicardia supraventricular
- ¹² CID I20 – Angina pectoris

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo ESVEM (Estudo de Monitorização Eletrofisiológica versus Monitorização Eletrocardiográfica) foi desenhado para comparar a escolha da terapia antiarrítmica (sotalol, procainamida, quinidina, mexiletina, propafenona, imipramina e pirlmenol) através da supressão da estimulação elétrica programada (PES) contra pacientes selecionados pela monitorização por Holter com história de taquicardia ventricular sustentada (TV)/fibrilação ventricular (FV) cuja TV/FV também foram induzidos pelo PES e CVP (Contração Ventricular Prematura) de 10 batimentos/hora registrado pela monitorização do Holter. A resposta aguda global, limitada ao primeiro fármaco randomizado, foi 39% para o sotalol e 30% para os outros fármacos juntos. O índice de resposta aguda para o primeiro fármaco randomizado, usando a supressão da indução do PES, foi de 36% para o sotalol contra uma média de 13% para os outros fármacos juntos. Usando os resultados da monitorização por Holter, o sotalol obteve 41% de resposta contra 45% para os outros fármacos combinados. Entre aqueles que responderam à terapia de longo prazo, o sotalol foi identificado, de forma marcante, como eficaz quando comparado aos outros fármacos juntos, obtendo a mais baixa mortalidade de 2 anos (13% contra 22%), o mais baixo índice de recorrência de taquicardia ventricular em dois anos (30% contra 60%) e o mais baixo índice de descontaminação (38% contra 75% a 80%). As doses de sotalol mais comumente usadas foram 320 a 480 mg/dia (66% dos pacientes), com 16% recebendo menor ou igual a 240 mg/dia e 18% recebendo maior ou igual a 640 mg/dia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento é a mistura racêmica de d- e l- cloridrato de sotalol, que é um agente bloqueador beta-adrenoreceptor com propriedades antiarrítmicas classe III de Vaughan Willians, apresentado na forma de comprimidos para administração oral.

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

SOTAHEXAL é um agente bloqueador de receptor beta-adrenérgico não-seletivo, que atua nos receptores beta 1 e beta 2, destituído de atividade simpatomimética intrínseca (ISA) e atividade estabilizadora de membrana (MSA). **SOTAHEXAL** inibe a liberação de renina.

Sua atividade bloqueadora beta-adrenérgica causa uma redução na frequência cardíaca (efeito cronotrópico negativo) e uma limitada redução na força de contração (efeito inotrópico negativo). Estas alterações no coração reduzem o consumo de oxigênio no miocárdio e o trabalho cardíaco.

SOTAHEXAL tem propriedades antiarrítmicas de bloqueio do receptor beta-adrenérgico (classe II de Vaughan Willians) e de prolongamento da duração do potencial de ação cardíaco (classe III de Vaughan Willians).

As propriedades classe II e III podem ser refletidas no eletrocardiograma pelo prolongamento dos intervalos PR, QT e QTc (intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca) sem alteração significativa na duração do intervalo QRS.

Os isômeros d- e l- do cloridrato de sotalol têm efeitos antiarrítmicos similares a Classe III enquanto que o isômero l- é virtualmente o responsável por toda a atividade betabloqueadora. Embora possa ocorrer um betabloqueio significativo com doses orais tão baixas como 25 mg, os efeitos classe III são, em geral, observados com doses diárias maiores de 160 mg.

Hemodinâmica

Em homens, **SOTAHEXAL** produz reduções consistentes na frequência e débitos cardíacos, sem redução no volume sistólico.

SOTAHEXAL causa pouca ou nenhuma alteração na pressão sanguínea sistêmica em pacientes normotensos, e não foi observada alteração significativa na pressão vascular pulmonar. Em pacientes hipertensos, **SOTAHEXAL** produz reduções significativas nas pressões sistólica e diastólica. Embora **SOTAHEXAL** seja geralmente bem tolerado hemodinamicamente, deve-se ter cautela em pacientes com reserva cardíaca limítrofe, visto que pode ocorrer deterioração na função cardíaca.

Eletrofisiologia

No homem, os efeitos eletrofisiológicos (betabloqueio) de classe II de **SOTAHEXAL** se manifestam através do aumento da duração do ciclo sinusal (frequência cardíaca lenta - bradicardia), diminuição da condução nodal atrioventricular e aumento da refratariedade nodal atrioventricular. Os efeitos eletrofisiológicos de classe III incluem prolongamentos dos potenciais de ação monofásico atrial e ventricular, e prolongamento do período refratário efetivo dos músculos atrial, ventricular, e das vias acessórias atrioventriculares (onde houver) nas direções anterógrada e retrógrada. Com doses orais de 160 a 640 mg/dia, o eletrocardiograma pode mostrar aumentos médios relacionados à

dose de 40 a 100 msec no intervalo QT e 10 a 40 msec no intervalo QTc (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Não foi observada nenhuma alteração significativa no intervalo QRS.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração oral, os níveis máximos são alcançados em 2,5 a 4 horas, e o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos são atingidos dentro de 2 a 3 dias. A absorção é reduzida em aproximadamente 20%, quando administrado com uma refeição padrão, em comparação às condições de jejum.

SOTAHEXAL não se liga às proteínas plasmáticas e não é metabolizado. A principal via de eliminação é a renal. Aproximadamente 80% a 90% da dose é eliminada na urina de forma inalterada, enquanto que o restante é eliminado nas fezes. Doses mais baixas são necessárias em condições de comprometimento renal (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/Infarto do miocárdio recente**). A idade não altera significativamente a farmacocinética, embora a função renal comprometida em pacientes geriátricos possa diminuir o índice de eliminação, resultando em aumento do acúmulo de fármaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SOTAHEXAL é contraindicado em pacientes com:

- asma brônquica ou doença obstrutiva crônica das vias aéreas.
- evidências de hipersensibilidade prévia ao **SOTAHEXAL**.
- choque cardiogênico.
- anestesia que produza depressão do miocárdio.
- bradicardia sinusal sintomática.
- síndrome da doença do nó sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau, a menos que esteja usando um marcapasso funcionante.
- insuficiência cardíaca congestiva não controlada.
- insuficiência renal.
- síndrome do QT longo congênita ou adquirida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pró-arritmia

Os efeitos adversos mais perigosos dos fármacos antiarrítmicos é o agravamento das arritmias preexistentes ou a indução de novas arritmias. Os fármacos que prolongam o intervalo QT podem causar torsades de pointes, uma taquicardia ventricular polimórfica associada com o prolongamento do intervalo QT. A experiência até o momento indica que o risco de torsades de pointes está associado com o prolongamento do intervalo QT, redução da frequência cardíaca, redução do potássio e magnésio sérico (p. ex. como consequência do uso de diurético), altas concentrações plasmáticas do fármaco (p.ex. como consequência de superdose ou insuficiência renal) e com o uso concomitante de sotalol e outras medicações tais como antidepressivos e antiarrítmicos de classe I, os quais foram associados com torsades de pointes. As mulheres parecem ter o risco de desenvolvimento de torsades de pointes aumentado. Monitorização do eletrocardiograma imediatamente antes ou após o episódio geralmente revela intervalos QT e QTc significativamente prolongados. Nos estudos clínicos o uso de cloridrato de sotalol, em geral, não foi iniciado em pacientes cujo intervalo QTc do pré-tratamento tenha excedido 450 msec. **SOTAHEXAL** deve ser titulado muito cautelosamente em pacientes com intervalos QT prolongados. O torsades de pointes é dependente da dose e, em geral, ocorre precocemente após o início da terapia ou no escalonamento da dose e termina de forma espontânea na maioria dos pacientes. Embora a maioria dos episódios de torsades de pointes sejam auto limitados ou associados com sintomas (p. ex. síncope), eles podem progredir para fibrilação ventricular.

Durante os estudos clínicos, 4,3% dos 3257 pacientes com arritmias experimentaram novos episódios ou agravamento de arritmia ventricular, incluindo taquicardia ventricular sustentada (aproximadamente 1%) e torsades de pointes (2,4%). Além disso, em aproximadamente 1% dos pacientes, as mortes foram consideradas possivelmente relacionadas ao fármaco. Em pacientes com outras arritmias ventriculares e supraventriculares menos sérias, a incidência de torsades de pointes foi 1% e 1,4%, respectivamente.

Pró-arritmias graves incluindo torsades de pointes estavam relacionadas com a dose como indicado abaixo:

PORCENTAGEM DE INCIDÊNCIA DE PRÓ-ARRITMIAS GRAVES*,
DE ACORDO COM A DOSE, EM PACIENTES COM TV/FV

| DOSE DIÁRIA (mg) | INCIDÊNCIA DE PRÓ-ARRITMIAS 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% | 15/371 |
| > 640 | 6,8% | 7/103 |

* TORSADE DE POINTES OU NOVA TV/FV SUSTENTADA

Outros fatores de risco para torsades de pointes foram o prolongamento excessivo do intervalo QTc e história de cardiomegalia ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Os pacientes com taquicardia ventricular sustentada e história de ICC tiveram um risco mais alto de pró-arritmia grave (7%). Eventos pró-arrítmicos devem ser esperados não somente no início da terapia, mas com cada ajuste crescente de dose; os eventos tendem a ocorrer dentro de 7 dias do início da terapia ou com um aumento da dose. Terapia inicial com 80 mg duas vezes ao dia com aumento gradual em consequência da titulação da dose, reduz o risco de pró-arritmia (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). **SOTAHEXAL** deve ser usado com cautela caso o intervalo QTc seja maior que 500 mseg na terapia e deve-se considerar seriamente a redução da dose ou descontinuação da terapia quando o intervalo QT exceder 550 mseg. Devido aos múltiplos fatores de risco associados com o torsade de pointes, contudo, deve-se usar de cautela com relação ao intervalo QTc.

Retirada repentina

Observou-se hipersensibilidade às catecolaminas nos pacientes onde ocorreu a retirada da terapia com betabloqueadores. Casos ocasionais de agravamento da angina pectoris, arritmias e, em alguns casos, infarto do miocárdio foram relatados após descontinuação repentina da terapia com betabloqueadores. Portanto, recomenda-se que, pacientes em uso crônico de **SOTAHEXAL** devem ser cuidadosamente monitorados quando da sua descontinuação, particularmente em pacientes com isquemia cardíaca. Se possível a dose deve ser gradualmente reduzida em um período de uma a duas semanas. Em razão de a doença arterial coronariana ser comum e poder não ser reconhecida em pacientes recebendo **SOTAHEXAL**, a descontinuação repentina em pacientes com arritmias pode deixar perceptível a insuficiência coronariana latente.

Insuficiência cardíaca congestiva

O betabloqueio pode levar à depressão da contratilidade do miocárdio e precipitar uma insuficiência cardíaca mais severa. Recomenda-se cuidado quando do início da terapia em pacientes com disfunção ventricular esquerda controlada pela terapia (p. ex. inibidor da ECA, diuréticos, digitálicos, etc.). É conveniente uma dose inicial baixa e uma cuidadosa titulação de dose.

Infarto do miocárdio recente

Em pacientes pós-infarto com função ventricular esquerda comprometida, deve-se considerar o risco e o benefício da administração de sotalol. Uma cuidadosa monitorização e titulação de dose são importantes durante o início e no acompanhamento da terapia. Os eventos adversos de estudos clínicos envolvendo fármacos antiarrítmicos (isto é, aumento aparente na mortalidade) sugerem que **SOTAHEXAL** deve ser evitado em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 40% sem arritmias ventriculares sérias.

Em um extenso estudo controlado em pacientes com infarto do miocárdio recente, sem insuficiência cardíaca, que não tiveram necessariamente arritmias ventriculares, o tratamento com cloridrato de sotalol oral foi associado com uma redução estatisticamente não significativa do risco na mortalidade comparado ao grupo placebo (18%). Neste estudo pós-infarto usando uma dose fixa de 320 mg uma vez ao dia e em um segundo estudo randomizado, pequeno, em pacientes de alto risco pós-infartados com frações de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 40% tratados com altas doses (640 mg/dia), houve indícios de um excesso de mortes precoces súbitas.

Distúrbios eletrolíticos

SOTAHEXAL não deve ser usado em pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia, antes da correção do desequilíbrio; estas condições podem agravar o grau de prolongamento do intervalo QT e aumentar o potencial para torsades de pointes. Atenção especial deve ser dada para o balanço de eletrólitos e acidobásico em pacientes com diarreia severa e prolongada ou pacientes recebendo concomitantemente fármacos depletors de magnésio e/ou potássio.

Alterações eletrocardiográficas

Prolongamento excessivo do intervalo QT maior que 550 mseg pode ser um sinal de toxicidade e deve ser evitado. Bradicardia sinusal (batimento cardíaco menor que 50 batimentos por minuto) ocorreu com uma frequência de 13% em pacientes arrítmicos recebendo **SOTAHEXAL** nos ensaios clínicos. A bradicardia por si só aumenta o risco de torsades de pointes. Pausa, parada e disfunção do nó sinusal ocorre em menos de 1% dos pacientes. A incidência de bloqueio atrioventricular de 2o ou 3o grau é de aproximadamente 1%.

Anafilaxia

Pacientes com história de reação anafilática para uma variedade de alérgenos pode ter uma reação mais severa com administrações repetidas enquanto recebendo betabloqueadores. Tais pacientes podem não responder às doses usuais de epinefrina usadas para o tratamento de reações alérgicas.

Anestesia

Recomenda-se cuidado com o uso de agentes bloqueadores do receptor beta-adrenérgico, incluindo **SOTAHEXAL**, em pacientes submetidos à cirurgia e em associação com anestésicos que causem depressão do miocárdio, tais como ciclopropano e tricloroetileno.

Diabetes mellitus

Em pacientes com diabetes *mellitus* (especialmente diabetes instável) ou com história de episódios de hipoglicemia espontânea, **SOTAHEXAL** deve ser administrado com cautela uma vez que o betabloqueador pode mascarar alguns sinais iniciais importantes de hipoglicemia aguda, como por exemplo, taquicardia.

Tireotoxicose

Os betabloqueadores podem mascarar certos sinais clínicos (ex. taquicardia) de hipertireoidismo. Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser tratados cuidadosamente para evitar uma retirada repentina do betabloqueador, a qual pode ser seguida por um agravamento dos sintomas de hipertireoidismo, incluindo crise tireotóxica.

Comprometimento hepático

Uma vez que **SOTAHEXAL** não está sujeito ao metabolismo de primeira passagem, os pacientes com comprometimento hepático não demonstraram alteração na depuração de **SOTAHEXAL**.

Comprometimento renal

SOTAHEXAL é eliminado principalmente por via renal através de filtração glomerular e em menor grau por secreção tubular. Há um relacionamento direto entre a função renal, medida pela creatinina sérica ou pelo *clearance* de *creatinina* e a meia-vida de eliminação de **SOTAHEXAL** e sua excreção urinária. Um guia para dosagem em condições de comprometimento renal é apresentado no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**.

Psoríase

Fármacos betabloqueadores raramente têm sido relacionados ao aumento dos sintomas de psoríase vulgar.

Gravidez

Embora não haja estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, cloridrato de sotalol demonstrou atravessar a placenta e é encontrado no líquido amniótico. Portanto, **SOTAHEXAL** somente deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial for maior que o risco potencial.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactantes

O cloridrato de sotalol é excretado no leite de animais de laboratório e foi relatada sua presença no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas do **SOTAHEXAL** em lactentes, deve-se tomar a decisão de interromper a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando-se em conta a importância do fármaco para a mãe.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do cloridrato de sotalol em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos foram utilizados com segurança e eficácia em pacientes idosos. Entretanto, pacientes idosos podem ser mais sensíveis a alguns efeitos adversos destes agentes.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos foram citados por causar ou exacerbar déficit mental no idoso. Entretanto, outras evidências sugerem que estes agentes não produzem letargia ou déficit mental significativo. É possível que a probabilidade de efeitos no sistema nervoso central (SNC) podem estar relacionados à lipofilicidade dos bloqueadores beta-adrenérgicos. Entretanto, esta relação não foi conclusivamente estabelecida.

Pacientes idosos são mais propensos a apresentar doença vascular periférica relacionada à idade, a qual pode requerer cautela em pacientes recebendo bloqueadores beta-adrenérgicos. Além do que, o risco do betabloqueador induzir à hipotermia pode estar aumentado em pacientes idosos.

Este medicamento pode causar doping.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade

Nenhuma evidência de potencial carcinogênico foi observada em ratos durante um estudo de 24 meses com uma dose aproximadamente 30 vezes (137-275 mg/kg/dia) a dose humana máxima recomendada de sotalol ou em camundongos durante um estudo de 24 meses com uma dose cerca de 450-750 vezes (4141-7122 mg/kg/dia) a dose oral humana. Nenhuma redução significativa na fertilidade em ratos com doses orais de 1000 mg/kg/dia (aproximadamente 100 vezes a dose máxima recomendada para humanos) antes do acasalamento, com exceção de uma pequena redução no número de filhotes por ninhada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiarrítmicos: fármacos antiarrítmicos da classe Ia, tais como disopiramida, quinidina e procainamida e outros fármacos da classe III (ex. amiodarona) não são recomendadas como terapia concomitante com **SOTAHEXAL**, devido ao seu potencial de prolongar a refratariedade (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). O uso concomitante de outros agentes betabloqueadores com **SOTAHEXAL** pode resultar em efeitos aditivos classe II.

Diuréticos depletors de potássio: hipocalemia ou hipomagnesemia podem ocorrer, aumentando o potencial de torsades de pointes (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/distúrbios eletrolíticos**).

Fármacos que prolongam o intervalo QT: **SOTAHEXAL** deve ser administrado com extrema cautela em conjunto com outros fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT tais como os agentes antiarrítmicos da classe I, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, terfenadina, astemizola e certos antibióticos quinolônicos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Digoxina: doses únicas ou múltiplas de **SOTAHEXAL** não afetam significativamente os níveis séricos de digoxina. Eventos pró-arrítmicos foram mais comuns nos pacientes tratados com sotalol e também recebendo digoxina; no entanto, isto pode estar relacionado a presença de insuficiência cardíaca congestiva, um conhecido fator de risco da pró-arritmia, no paciente recebendo digoxina.

Bloqueadores dos canais de cálcio: a administração concomitante de agentes beta-bloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio resultaram em hipotensão, bradicardia, distúrbios de condução e insuficiência cardíaca. Os beta-bloqueadores devem ser evitados em associação com bloqueadores dos canais de cálcio cardiodepressores como verapamil e diltiazem devido aos efeitos aditivos na condução átrio-ventricular e na função ventricular.

Agentes depletors de catecolaminas: o uso concomitante de fármacos depletors de catecolaminas como reserpina e guanidina, com um beta-bloqueador pode produzir uma redução excessiva do tônus nervoso simpático em repouso. Pacientes devem ser estritamente monitorizados com relação a evidências de hipotensão e/ou bradicardia acentuada, os quais podem produzir síncope.

Insulina e hipoglicemiantes orais: pode ocorrer hiperglicemia, e a dosagem do fármaco antidiabético pode necessitar de ajuste. Os sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados pelo cloridrato de sotalol.

Estimulantes do receptor beta-2: os beta-agonistas como salbutamol, terbutalina e isoprenalina podem necessitar de doses aumentadas quando usados concomitantemente com **SOTAHEXAL** (vide **4. CONTRA INDICAÇÕES**).

Clonidina: os fármacos betabloqueadores podem potencializar a hipertensão rebote, algumas vezes observada após a descontinuação da clonidina; portanto, o betabloqueador deve ser vagarosamente descontinuado vários dias antes da retirada gradual da clonidina.

Interação Fármaco/Exames Laboratoriais: a presença de sotalol na urina pode resultar em níveis falso-positivos elevados de metanefrina quando medidos por métodos fotométricos. Pacientes com suspeita de feocromocitoma e que são tratados com sotalol devem ter sua urina analisada através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) com extração em fase sólida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SOTAHEXAL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características Físicas e Organolépticas

O comprimido de **SOTAHEXAL** 160 mg é circular, branco, biconvexo, chanfrado e com vinco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

SOTAHEXAL deve ser administrado preferencialmente, 1 a 2 horas antes das refeições.

Posologia

Pacientes apresentando bradicardia ou hipotensão excessiva no início da administração de **SOTAHEXAL** devem ter sua terapia suspensa; **SOTAHEXAL** pode ser reintroduzido mais tarde em doses mais baixas. Uma redução de dose pode também ser recomendável para aliviar sintomas de fraqueza e tonturas em casos onde a pressão arterial permaneça baixa após mais de um mês de terapia.

Arritmias

Como os demais agentes antiarrítmicos, **SOTAHEXAL** deve ser iniciado e ter suas doses aumentadas em local onde haja possibilidade de monitorização e de avaliação do ritmo cardíaco. A dose deve ser individualizada para cada paciente com base na resposta terapêutica e tolerância. Eventos pró-arrítmicos podem ocorrer, não somente no início da terapia, mas também com cada aumento durante o ajuste da dose.

A dosagem de **SOTAHEXAL** deve ser ajustada gradualmente com 2 a 3 dias entre os aumentos de dose a fim de se atingir o estado de equilíbrio e continuar monitorando o intervalo QT. O ajuste gradual da dose ajudará a prevenir o uso de doses que sejam mais altas do que as necessárias para controlar a arritmia. O esquema de dosagem inicial recomendado é 160 mg/dia, administrado em duas doses divididas com intervalos de aproximadamente 12 horas. Esta dose pode ser aumentada para 240 mg ou 320 mg/dia, se necessário, após avaliação adequada. Na maioria dos pacientes, a resposta terapêutica é obtida com uma dose total diária de 160 a 320 mg/dia, administrado em duas doses divididas. Alguns pacientes com arritmias ventriculares refratárias com risco à vida podem necessitar doses tão altas como 480 a 640 mg/dia; no entanto, estas doses devem ser prescritas somente quando o benefício potencial exceder o aumento do risco de eventos adversos, particularmente pró-arritmias.

Devido à longa meia-vida de eliminação do cloridrato de sotalol, posologia maior que duas vezes ao dia não é geralmente necessária.

NOTA: Antes do início da terapia com **SOTAHEXAL**, agentes antiarrítmicos prévios devem ser interrompidos sob cuidadoso monitoramento, por um período mínimo de 2 a 4 meia-vidas do fármaco, se as condições clínicas do paciente permitirem. Após descontinuação de amiodarona, **SOTAHEXAL** não deve ser iniciado até que o intervalo QTc seja menor que 450 mseg (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). O tratamento foi iniciado em alguns pacientes recebendo lidocaína intravenosa sem efeito prejudicial.

Angina pectoris / Pós-infarto do miocárdio

Recomenda-se que o início do tratamento em pacientes com cardiomiopatia ou insuficiência cardíaca congestiva seja realizado em um ambiente hospitalar.

Dose inicial: 160 mg por dia em dose única ou dividido em duas vezes.

Após a 1ª semana de tratamento, a dose inicial poderá ser aumentada, se necessário, em até 80 mg por semana. A rapidez pela qual a dose é aumentada depende da tolerância do paciente, em particular, medida pelo grau de bradicardia induzida e resposta clínica. Devido a sua meia-vida relativamente longa, **SOTAHEXAL** é eficaz na maioria dos pacientes quando administrado uma vez ao dia.

Faixa de dosagem: 160-320 mg/diários.

Pacientes com insuficiência renal

Devido o **SOTAHEXAL** ser excretado predominantemente na urina e sua meia-vida de eliminação final ser prolongada na insuficiência renal, a dosagem de **SOTAHEXAL** deve ser reduzida quando a creatinina sérica for maior que 120 µmol/L de acordo com a seguinte tabela:

| Creatinina Sérica | | Dose Recomendada |
|-----------------------|-------------|--------------------------|
| ($\mu\text{mol/L}$) | mg/dL | |
| <120 | <1,2 | Dose Normal de SOTAHEXAL |
| >120-200 | >1,2 - <2,3 | 3/4 da Dose Normal |
| >200-300 | >2,3 - <3,4 | 1/2 da Dose Normal |
| >300-500 | >3,4 - <5,7 | 1/4 da Dose Normal |

A seguir tabela de dosagem para pacientes com insuficiência renal baseada nos resultados de *clearance* de creatinina. Caso a dose recomendada pela creatinina sérica seja diferente da dose recomendada pelo *clearance* de creatinina, administrar a dose de acordo com o *clearance* de creatinina.

| <i>clearance</i> de creatinina (mL/min) | Dose Recomendada |
|---|----------------------------|
| > 60 | Dose Normal de SOTAHEXAL |
| 30 – 60 | 1/2 da Dose Normal |
| 10 – 30 | 1/4 da Dose Normal |
| < 10 | Evitar ou Usar com cautela |

SOTAHEXAL deve ser evitado ou usado com cautela em pacientes com função renal gravemente diminuída (*clearance* de creatinina < 10 mL/min).

Para segurança e eficácia desta apresentação, SOTAHEXAL comprimidos não devem ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

SOTAHEXAL é bem tolerado na maioria dos pacientes, com os eventos adversos mais frequentes originados de suas propriedades beta-bloqueadoras. Os eventos adversos são geralmente transitórios e raramente necessitam de interrupção ou retirada do tratamento. Estes eventos incluem dispnéia, fadiga, tonturas, cefaléia, febre, bradicardia excessiva e/ou hipotensão. Caso ocorram, estes efeitos adversos geralmente desaparecem quando a dose é reduzida. Os eventos adversos mais significativos, no entanto, são aqueles devido à pró-arritmia incluindo torsades de pointes.

Uso em arritmias

Nos estudos clínicos, 3256 pacientes com arritmias cardíacas (1363 com taquicardia ventricular sustentada) receberam cloridrato de sotalol oral, dos quais 2451 receberam o fármaco por pelo menos duas semanas. Os eventos adversos mais significativos foram torsades de pointes e outras novas arritmias ventriculares graves (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), as quais ocorreram nos seguintes índices:

| | População de pacientes | | |
|---------------------|------------------------|---------------------|----------------|
| | TV/FV n = 1363 | TVNS/CVP n = 946 | AVS n = 947 |
| Torsades de Pointes | 4,1% | 1,0% | 1,4% |
| TV/FV sustentada | 1,2% | 0,7% | 0,3% |

TV= TAQUICARDIA VENTRICULAR

FV= FIBRILAÇÃO VENTRICULAR

TVNS= TAQUICARDIA VENTRICULAR NÃO SUSTENTADA

CVP= CONTRAÇÃO VENTRICULAR PREMATURA

ASV= ARRITMIA SUPRAVENTRICULAR

De forma geral, a descontinuação em razão de eventos adversos intoleráveis foi necessária em 18% de todos os pacientes nos estudos de arritmia cardíaca. Os eventos adversos mais comuns que levaram a uma descontinuação do cloridrato de sotalol foram: fadiga 4%, bradicardia (< 50 bpm) 3%, dispneia 3%, próarritmia 2%, astenia 2% e tonturas 2%.

Os eventos adversos a seguir são considerados relacionados à terapia, ocorrendo em 1% ou mais dos pacientes tratados com cloridrato de sotalol:

Reações comuns ($\geq 1/100$ e < 1/10):

Cardiovascular: bradicardia, dispneia, dor no peito, palpitações, edema, anormalidades no eletrocardiograma, hipotensão, pró-arritmia, síncope, insuficiência cardíaca, pré-síncope, torsade de pointes.

Dermatológico: erupção cutânea.

Gastrointestinal: náuseas/vômitos, diarreia, dispepsia, dor abdominal e flatulência.

Músculo-esquelético: câibras.

Nervoso/psiquiátrico: fadiga, tontura, astenia, delírio, cefaleia, distúrbios do sono, depressão, parestesia, alterações do humor, ansiedade e disgeusia.

Urogenital: disfunção sexual.

Sentidos especiais: distúrbios visuais, anormalidades no paladar e distúrbios auditivos.

Orgânicos gerais: febre.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdose acidental ou intencional com cloridrato de sotalol raramente resultou em morte. A hemodiálise resulta em uma grande redução dos níveis plasmáticos de **SOTAHEXAL**.

Sintomas e Tratamento da Superdose

Os sinais mais comuns esperados são bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, broncoespasmo e hipoglicemia. Em casos de grande superdose intencional (2 a 16 gramas) de **SOTAHEXAL** observam-se os seguintes sinais clínicos: hipotensão, bradicardia, prolongamento do intervalo QT, complexos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular, torsades de pointes. Se ocorrer superdose, a terapia com **SOTAHEXAL** deve ser descontinuada e o paciente rigorosamente observado. Além disso, se necessário, as seguintes medidas terapêuticas são sugeridas:

Bradicardia - atropina, outro fármaco anticolinérgico, um agonista beta-adrenérgico ou marca-passo endocárdico.

Bloqueio da condução atrio-ventricular (segundo ou terceiro grau) - marcapasso cardíaco endocárdico.

Hipotensão - epinefrina antes do que isoproterenol ou norepinefrina pode ser útil, dependendo dos fatores associados.

Broncoespasmo - aminofilina ou estimulante de receptor beta-2 em forma de aerosol.

Torsades de Pointes - cardioversão DC, marcapasso endocárdico, epinefrina e/ou sulfato de magnésio.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações

11. REFERÊNCIAS

1. Mason JW. A comparison of electrophysiologic testing with holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *New Engl J Med.* 1993;329:445-451.
2. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med.* 1993;329:452-458.
3. The ESVEM Investigators. Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring trial. *Circ.* 1993;87:323-329.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0284

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/06/2014

Registrado e Fabricado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira





ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR

0800-17-2119

www.avert.com.br