KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TALOZİN 160 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Sotalol hidroklorür.....160 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Beyaz, kokusuz tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Semptomatik ve tedavi gerektiren supraventriküler taşikardiler: AV düğüm taşikardisi, paroksismal atrial fibrilasyon veya WPW-sendromu'na (Wolff-Parkinson-White sendrom) eşlik eden supraventriküler taşikardilerde.
- Ağır semptomatik ventriküler taşikardilerde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji
Eğer hekim tarafından başka türlü önerilmemişse yetişkin hastalara aşağıdaki dozaj şekli uygulanır:
TALOZİN 80 mg veya yarım tablet TALOZİN 160 mg 'dan (tabletler, eşit olarak yarıya bölünebilmektedir) günde 2-3 kez alınır veya TALOZİN 80 mg'dan 2 tablet veya TALOZİN 160 mg'dan 1 tablet günde 2 kez alınır. Bireysel doz ayarlamaları için kalp atım hızındaki azalma (ki dakikada 50 atımdan az olmamalıdır) ve klinik etkinlik göz önünde bulundurulmalıdır.

Sınıf III antiaritmik etki göz önünde bulundurularak, QT-intervalindeki uzama özenle izlenmeli ve gerektiğinde doz ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.5.).

Uygulama sıklığı ve süresi:
TALOZİN ile tedavi genel olarak uzun süreli bir tedavidir. Bu ilacın kesilmesi veya dozda herhangi bir değişiklik ancak doktorun önerisi ve kontrolü altında yapılabilir.

TALOZİN ile yapılan tedavi hiçbir zaman aniden kesilmemeli, doz tedricen azaltılmalıdır (Özellikle koroner arter hastalığı olanlarda ve uzun süreli tedavilerde).

Uygulama şekli:
Tabletler yemekten önce bir miktar sıvı ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:
Sotalol sadece böbrek yoluyla atıldığı için, böbrek yetmezliği olanlarda kreatinin klerens değerine göre ve kalp hızı kontrol edilerek (dakikada 50'den az olmamak üzere) ve klinik cevaba göre doz azaltılmalıdır.Kreatinin klerensi 60 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda sotalol 12 saatte bir uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi 30 ila 59 mL/dakika arasında olan hastalarda sotalol 24 saatte bir uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi 10 ila 29 mL/dakika arasında olan hastalarda, sotalol 36 ila 48 saatte bir uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi 10 mL/dakika'nın altında olan hastalarda doz miktarı kişiye özel olarak belirlenmelidir.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda EKG kontrolü altında ve serum kreatinin değerleri ölçülerek uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Yeterli deneyim olmadığından, TALOZİN çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
TALOZİN farmakokinetiği yaşa bağlı olarak değişiklik göstermemektedir. Ancak böbrek fonksiyonlarındaki değişmeler dikkate alındığında yaşlılarda dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TALOZİN, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Sotalole, sülfonamidlere veya inaktif yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Kontrol edilmeyen konjestif kalp yetmezliği,
- Kardiyojenik şok,
- Çalışır durumda kalp pili bulunmadığı durumlardaki atrioventriküler blok (2. ve 3. derecede),
- Sinoatrial blok,
- Sinoatrial düğüm sendromu (hasta sinüs sendromu),
- Semptomatik sinüs bradikardisi
- Bradikardi (<50 atım /dakika),
- Hipotansiyon (aritmi kaynaklı hipotansiyon hariç),
- Hipopotasemi,
- Raynaud fenomeni ve ağır periferik dolaşım bozuklukları
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (bronşial astım gibi),
- Metabolik asidoz,
- Diltiazem ve verapamil tipi kalsiyum antagonistlerinin intravenöz kullanımlarında (yoğun bakım tedavisi dışında),
- Doğuştan veya kazanılmış uzun QT sendromları,
- Torsades de pointes (polimorfik ventriküler taşikardi),
- Miyokard depresyonuna neden olan anestezi,
- Tedavi edilmemiş feokromositoma
- Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <10 mL/dk).

TALOZİN Torsades de Pointes risk faktörlerine (örn; uzun QT sendromu) neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dikkatle izlenmesi gereken özel hasta grupları:
- Sıkı perhiz yapan hastalarla, kan-glukoz seviyelerinde şiddetli dalgalanmalar olan diyabetli hastalar (Nabız artışı gibi düşük kan şekeri semptomları maskelenir. Bu tip hastaların kan-glukoz seviyeleri düzenli olarak ölçülmelidir.),
- TALOZİN' in beta-bloker özelliği, hastaların allerjenlere karşı duyarlılığı ve anafilaktik reaksiyonların şiddetini arttırabilir. Ciddi anafilaktik reaksiyon geçmişi olan ve aynı anda desensitizasyon tedavisi gören hastalar, şiddetli anafilaktik reaksiyonların gelişme riski altındadır. Bu nedenle TALOZİN sadece tamamiyle ihtiyaç duyan hastalara verilmelidir.
- Adrenal medülla tümörü olan hastalar (Feokromasitoma; önce α-reseptör blokerleriyle tedavi gerekir).
- Böbrek fonksiyonları azalmış hastalar (bkz. bölüm 4.2.)

Ani Kesilme:
Beta-bloker tedavisi kesilen hastalarda katekolaminlere karşı aşırı duyarlılık gözlenmektedir.

Bazı durumlarda angina pektoris ve aritmide alevlenme gözlenirken bazı durumlarda da tedavinin aniden kesilmesinden sonra miyokard enfarktüsü bildirilmiştir. Diğer beta-bloker ajanlarda olduğu gibi, hastaların ve özellikle de iskemik kalp hastalarının kronik olarak uygulanan Sotalolü bırakırken dikkatle izlenmeleri gerekir. Mümkünse uygulanan doz, bir ila iki haftalık dönem boyunca, gerektiğinde replasman tedavisi başlatıldığı zaman kademeli olarak azaltılmalıdır. Ani kesilme, gizli koroner yetmezliği ortaya çıkarabilir ve ayrıca hipertansiyon gelişimine neden olabilir.

Anestezi:
Diğer beta-bloker ajanlar ile olduğu gibi, Sotalol ameliyat olan hastalar ve siklopropan veya trikloroetilen gibi miyokard depresyonuna neden olan anestezikler ile anestezi uygulanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Proaritmi:
Enfarktüs geçirmiş veya ventrikül fonksiyonlarında zayıflama hikayesi olan hastalar özellikle kalp aritmilerinin şiddetlenmesi riski altındadır.

Koroner kalp hastası ve/veya kalp aritmileri olan hastalarda tedavinin kesilmesi, klinik tabloda herhangi bir kötüleşmeden kaçınmak için kademeli olarak yapılmalıdır. Tedavi sırasında muntazam olarak kontroller yapılmalıdır.

Sotalol gibi Sınıf I ve Sınıf III antiaritmik ilaçların en tehlikeli advers etkisi, mevcut aritminin şiddetlenmesi veya yeni aritminin tetiklenmesidir. QT aralığının uzamasına neden olan ilaçlar, QT aralığının uzaması ile ilişkili polimorfik ventriküler taşikardi olarak tanımlanan Torsades de pointese neden olabilir. Şu ana kadar elde edilen deneyim, Torsades de pointes riskinin, QT aralığı uzaması, kalp atım hızında azalma, serum potasyum ve magnezyum seviyelerinde düşme ve yüksek plazma sotalol konsantrasyonlarının yanı sıra sotalol ve Torsades de pointese neden

olan diğer ilaçların eşzamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.5) ile ilişkilendirildiğini göstermektedir. Kadınlarda Torsades de pointes gelişme riski daha yüksek olabilir.

Torsades de pointes, insidansı doza bağlı bir durum olup, genellikle tedavinin başladığı 7 gün içinde veya dozun artırıldığı süreçte ortaya çıkar ve ventriküler fibrilasyona kadar ilerleyebilir. Uzun süreli VT/VF görülen hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, ağır proaritmi insidansı (Torsades de pointes veya yeni ve kalıcı VT/VF) 320 mg'a kadar dozlarda <%2 olarak görülmüştür. Daha yüksek dozlarda insidans iki kattan fazladır.

Torsades de pointes için diğer risk faktörleri, QTc'nin aşırı uzaması ve kardiyomegali veya konjestif kalp yetmezliği öyküsüdür. Uzun süreli ventriküler taşikardisi ve konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar, ciddi proaritmi bakımından en yüksek risk grubundadır (%7).

Proaritmi olayları, yalnızca tedavi başladığında değil aynı zamanda her doz artımında beklenmelidir. Tedaviye 80 mg doz ile başlanıp dozun bundan sonra kademeli olarak artırılması proaritmi riskini azaltır. Sotalol alan hastalarda, tedavi devam ederken QTc değerinin 500 ms'yi geçmesi halinde dikkatli olunmalı ve QTc aralığı 550 ms'yi geçtiğinde dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi için ciddi bir değerlendirme yapılmalıdır. Bununla birlikte, Torsades de pointes ile ilişkilendirilen çoklu risk faktörleri varsa QTc aralığı ne olursa olsun dikkatli olunmalıdır.

Psöriyazis:
Kişisel veya ailesel hikayelerinde psöriyazis olan hastaların TALOZİN gibi beta-bloker tedavisi fayda/risk oranı iyice gözden geçirildikten sonra yapılmalıdır. Çünkü bu tip ilaçlar psöriyazisi tetikleyebilir, bu hastalığın semptomlarını şiddetlendirebilir veya kepeklenme tarzında deri kabartılarına (psöriyatik ekzantem) yol açar. Beta-bloker ilaçların nadiren, psöriyazis vulgarisin semptomlarını şiddetlendirdiği bildirilmiştir.

Kan basıncı düşüşü/nabız:
Kan basıncında büyük düşüşler olan veya nabız yavaşlamasını tolere edemeyen hastalarda günlük doz düşürülmeli, aynı uygulama solunum güçlüğü çekenlere de yapılmalıdır. Gerekirse tedavi kesilmelidir.

Elektrolit Bozuklukları:
Sotalol, hipokalemi veya hipomagnezemi hastalarında söz konusu dengesizlik düzeltilmeden kullanılmamalıdır; bu durumlar, QT uzamasının derecesini ve Torsades de pointes potansiyelini artırabilir.

Ağır veya uzamış diyare görülen hastalar ya da eşzamanlı olarak magnezyum ve/veya potasyum atıcı ilaçlar alan hastalarda elektrolit ve asit-baz dengesine özellikle dikkat edilmelidir.

Konjestif Kalp Yetmezliği:
Beta bloker, miyokard kontraktilitesini daha fazla baskılayabilir ve daha ağır kalp yetmezliğini hızlandırabilir. Sol ventriküler fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedaviye (örneğin, ACE inhibitörleri, diüretikler, dijitalis gibi) başlanırken dikkatli olunması tavsiye edilmektedir; başlangıç dozunun düşük tutulması ve doz titrasyonunun dikkatli yapılması uygun olacaktır.

Yakın Zamanda Geçirilmiş MI:
Sol ventriküler fonksiyonu bozulmuş olan enfarktüs geçirmiş hastalarda, sotalol uygulamasının riski ile yararı arasında değerlendirme yapılmalıdır. Dikkatli izlem ve doz titrasyonu, tedaviye

başlanırken ve takip döneminde kritik unsurlardır. Ciddi ventriküler aritmisi olmaksızın sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonları ≤%40 olan hastalarda sotalol kullanımından kaçınılmalıdır.

Elektrokardiyografik Değişimler:
QT aralığının 500 ms'den fazla aşırı uzaması, kaçınılması gereken bir toksisite göstergesi olabilir (bakınız Proaritmi). Klinik çalışmalarda sotalol alan aritmi hastalarında sinüs bradikardisi çok yaygın şekilde gözlenmiştir. Bradikardi, Torsades de pointes riskini artırır. Hastaların en fazla %1'inde, sinüs duraklaması, sinüs durması (arrest) ve sinüs nodu fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir. İkinci veya üçüncü derece AV blok insidansı ise yaklaşık %1'dir.

Anafilaksi:
Çeşitli allerjenlere karşı anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalarda, beta-bloker alırken tekrarlayan dozlara karşı verilen reaksiyon daha şiddetli olabilir. Bu tür hastalar, allerjik reaksiyonun tedavi edilmesi için kullanılan normal adrenalin dozlarına yanıt vermeyebilir.

Diyabet:
Beta-blokerlerin, taşikardi gibi akut hipoglisemi başlangıcının bazı önemli işaretlerini maskeleyebilmelerinden dolayı, sotalol, diyabeti olan (özellikle kararsız diyabet) veya spontan hipoglisemi epizodları öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tirotoksikoz:
Beta-bloker, taşikardi gibi hipertiroidizmin bazı klinik işaretlerini maskeleyebilir. Tiroid krizi dahil hipertiroidizm semptomlarının alevlenmesine neden olabilen beta-bloker ani kesilmesinden kaçınmak amacıyla tirotoksikoz gelişmesinden şüphelenilen hastalar dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Böbrek yetmezliği:
Sotalol başlıca böbreklerden atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Geriyatrik kullanım:
Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik kullanım:
Çocuklarda güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

<u>Kalsiyum kanal blokeri ilaçlar:</u>
Beta-bloker ajanlar ve kalsiyum kanal blokerlerinin birlikte uygulanması, hipotansiyon, bradikardi, ileti bozuklukları ve kalp yetmezliğine neden olmuştur. Atrioventriküler iletim ve ventriküler fonksiyon üzerindeki etkiler artacağından, verapamil ve diltiazem gibi kardiyodepresan kalsiyum kanal blokerlerinin beta-blokerler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. TALOZİN'le tedavi sırasında kalsiyum antagonistlerinin intravenöz uygulamasından kaçınılmalıdır (yoğun bakım üniteleri dışında).

Nifedipin benzeri kalsiyum antagonistlerinin ve kan basıncını düşürücü ajanların TALOZİN ile birlikte kullanılması durumunda kan basıncında önemli düşmeler görülür ve sinüs düğümünün baskılanması artabilir.

Sınıf 1 ve 3 antiaritmikler:
Sınıf 1 Antiaritmik ilaçlarla kombine tedavide QRS kompleksini genişleten preparatlar (özellikle kinidin tipi maddeler) kullanılmamalıdır. Ciddi QT uzama riskinden dolayı TALOZİN'in Sınıf 3 antiaritmiklerle kombine kullanımı da sakıncalıdır. İnatçılığı uzatma potansiyellerinden dolayı, disopiramid, kinidin ve prokainamid gibi sınıf 1a antiaritmik ilaçlar ve amiodaron ve bepridil gibi diğer antiaritmik ilaçların, Sotalol ile eşzamanlı tedavide kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Sotalolün diğer beta-bloker ajanlar ile eşzamanlı kullanımı aditif Sınıf II etkilerine neden olabilir.

Noradrenalin, klonidin ve MAO inhibitörleri:
TALOZİN'in noradrenalin ve MAO inhibitörleri ile kombine kullanımı ve birlikte kullanılan klonidinin aniden kesilmesi, kan basıncında ani bir artışa neden olabilir.

Tübokürarin gibi Nöromusküler Blokaj Ajanları:
Tübokürarin kaynaklı nöromusküler blokaj beta-adrenerjik reseptörlerin inhibisyonu ile şiddetlenebilir. Beta-bloker ajanlar, nöromusküler blokajın uzamasına neden olur. Bu nedenle anestezi uzmanları hastanın Sotalol'ün bu etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.

İnsülin ve oral hipoglisemikler:
TALOZİN'in insülin veya oral hipoglisemiklerle birlikte kullanımı özellikle fiziksel stres mevcutsa hipoglisemiye neden olabilir. Kan şekerinin düşmesine bağlı semptomlar (aşırı terleme, nabız artışı, titreme) maskelenebilir. Hiperglisemi meydana gelebilir ve antidiyabetik ilaçlarda doz ayarlaması yapılması gerekebilir. Beta-bloker ajanlar, hipoglisemi semptomlarını (taşikardi) maskeleyebilir.

Diüretikler:
Diüretiklerle birlikte kullanıldığında potasyum seviyesinin izlenmesi özellikle önemlidir.

Potasyum Atıcı Diüretikler:
Hipokalemi veya hipomagnezemi meydana gelebilir ve bu da Torsades de pointes potansiyelini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Trisiklik antidepresanlar:
Trisiklik antidepresanların (ve alkolün), ventrikül aritmi riski artabileceğinden (nadir vaka bildirilmiştir) TALOZİN ile birlikte uygulanılmasından kaçınılmalıdır.

QT uzamasına neden olan diğer ilaçlar:
QT-süresini uzatan ajanların (imipramin, maprotilin gibi trisiklik veya tetrasiklik antidepresanlar, haloperidol, terfenadin ve astemizol gibi antihistaminikler, eritromisin gibi makrolid antibiyotikler, probukol, bir parasempatolitik olan terodilin ve malarya ilacı halofantrin) sotalol ile birlikte uygulanmasında "Torsades de pointes" tipi proaritmik etki olasılığı olduğundan özel dikkat gereklidir. Sotalol, fenotiyazinler, trisiklik antidepresanlar, terfenadin ve astemizol gibi QT aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlar ile birlikte uygulandığında son derece dikkatli olunmalıdır. Torsades de pointes riskinde artış ile ilişkilendirilen diğer ilaçlar ise intravenöz eritromisin, halofantrin, pentamidin ve kinolon antibiyotiklerdir.

Kan basıncını düşüren etkileşimler:
Trisiklik antidepresanlarla, barbitüratlarla, fenotiyazinler ve opioidlerle, antihipertansiflerle, diüretikler ve vazodilatörlerle tedavi sırasında TALOZİN kullanılması da kan basıncını daha fazla düşürebilir.

Diğer:
Sotalol, narkotikler ve antiaritmiklerin kardio-depresif etkileri aditif olabilir.
Sotalol'un rezerpin, klonidin, alfa-metil dopa, guanfasin ve kalp glikozitleri ile bir arada kullanılması kalp hızının düşmesine ve normal kalp iletisinin yavaşlamasına neden olabilir.

Beta-agonistler:
Beraber kullanıldıklarında salbutamol, terbutalin ve izoprenalin gibi ß2-agonistlerin dozlarının arttırılması gerekebilir.

Floktafenin:
Beta-adrenerjik blokaj ajanları, Floktafenin tarafından indüklenen hipotansiyon veya şok ile ilişkilendirilen dengeleyici kardiyovasküler reaksiyonları engelleyebilir.

Potasyum Atıcı Diğer İlaçlar:
Amfoterisin B (intravenöz uygulama), kortikosteroidler (sistemik uygulama) ve bazı laksatifler de hipokalemi ile ilişkilendirilmektedir; Sotalol ile yapılan eşzamanlı uygulamada potasyum seviyeleri izlenmeli ve uygun şekilde düzeltilmelidir.

Klonidin:
Beta-bloker ilaçlar, klonidinin kesilmesinden sonra bazen gözlenen ribaund hipertansiyonu güçlendirebilir. Bu nedenle, klonidinin kademeli olarak kesilmesinden birkaç gün önce beta-bloker yavaş şekilde kesilmelidir.

Dijital Glikozidleri:
Sotalolün tek ve çoklu dozları, serum digoksin seviyelerini anlamlı şekilde etkilememektedir. Aynı zamanda dijital glikozidleri ve sotalol ile tedavi edilen hastalarda proaritmik olaylar daha yaygındır, ancak bu durum, dijital glikozidleri alan hastalardaki bilinen bir proaritmi risk faktörü olan konjestif kalp yetmezliğine bağlı olabilir. Dijital glikozidlerinin beta-bloker ile birlikte kullanılması aurikulo-ventriküler iletim süresini artırabilir.

Katekolamin Salıverici Ajanlar:
Rezerpin, guanetidin veya alfa metildopa gibi katekolamin salıverici ilaçların beta- blokerler ile birlikte uygulanması dinlenme durumundaki sempatik sinir tonusunda aşırı azalmaya neden olabilir. Hastalar, senkopa neden olabilen hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi bakımından yakın şekilde izlenmelidir.

Beta-2 Reseptörü Stimülanları:
Beta-agonistlerine ihtiyaç duyan hastalara normalde Sotalol verilmemelidir. Ancak, eşzamanlı tedavi gerektiğinde, beta-agonistlerinin artan dozlarda uygulanması gerekebilir.

İlaç/Laboratuvar Etkileşimleri:
İdrarda sotalolün bulunması, fotometrik yöntemler ile ölçüldüğünde idrardaki metanefrin seviyelerinin yanlış şekilde yüksek çıkmasına neden olabilir. Feokromositoma olduğundan şüphelenilen ve sotalol ile tedavi edilen hastaların idrarı,katı faz ekstraksiyonu ile birlikte HPLC tayini kullanılarak incelenmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: B
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:
Sotalol hidroklorür ile yapılan hayvan çalışmalarında, teratojenisite veya fetüs üzerinde zararlı diğer etkilere ilişkin kanıt görülmemiştir. Gebe kadınlarda yapılan yeterli ve iyi kontrol edilen çalışmaların olmamasına rağmen, sotalol hidroklorürün plasentaya geçtiği ve amniyotik sıvıda bulunduğu gösterilmiştir. Beta- blokerler, plasenta perfüzyonunu azaltarak, rahim içi fetal ölüm, gelişmemiş ve prematüre doğumlara neden olabilir. Ayrıca, fetüs ve yeni doğanda advers etkiler (özellikle hipoglisemi ve bradikardi) meydana gelebilir.

Doğum sonrası dönemde yeni doğanda kardiyak ve pulmoner komplikasyon riskinde artış söz konusudur. Bu nedenle Sotalol, gebelikte yalnızca potansiyel yararların fetüse olan olası riskten fazla olduğu durumda kullanılmalıdır**.** Yeni doğan bebeklerde nabzın zayıflaması, hipotansiyon, hipoglisemi ve solunum depresyonu riski nedeniyle Sotalol ile yapılan tedavinin, doğumdan 2-3 gün önce kesilmesi mümkün değilse, yeni doğan doğumdan sonraki 48-72 saat boyunca dikkatle izlenmesi gerekir.

Laktasyon dönemi:
Özellikle lipofilik bileşikler başta olmak üzere birçok beta-bloker, değişken oranda olsa da anne sütüne geçer. Bu nedenle, bu tür bileşikler ile yapılan tedavi sırasında emzirme tavsiye edilmemektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite:
Sıçan ve kobaylarda gerçekleştirilen çalışmalarda TALOZİN' in üreme yeteneği/fertiliteye herhangi bir etkisi saptanmamıştır (bkz. bölüm 5.3.)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu tedavi talimatlara uygun yapılsa bile ani reaksiyon kabiliyetinde değişikliğe neden olabilir. Böylece motorlu araç sürme veya ağır makineleri kullanma kabiliyeti azalabilir. Mevcut veri olmamasına rağmen, sersemlik ve yorgunluk gibi zaman zaman meydana gelen yan etkiler dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum özellikle tedavinin başlangıcında doz artırıldığında, diğer bir ilaca geçildiğinde veya ilaç alkolle birlikte alındığında görülür.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sotalolün en sık görülen advers etkileri, beta-bloker özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Advers etkiler, genellikle geçicidir ve nadiren tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesini gerektirir. Advers etkiler genellikle dozun azaltılması durumunda kaybolur. En önemli advers etkiler, Torsades de pointes dahil olmak üzere proaritmiden dolayı ortaya çıkan advers etkilerdir (bkz. Bölüm 4.4).

Sotalol ile görülen klinik açıdan önemli istenmeyen etkiler vücut sistemlerine göre aşağıdaki sıklık derecesi sınıfı içerisinde verilmektedir; çok yaygın (≥1/10); yaygın ≥1/100 ila < 1/10);

yaygın olmayan (≥1/1000, ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Bilinmiyor: Hipoglisemi
Diğer beta-bloker ajanları ile birlikte görüldüğü gibi, sotalol kullamı ile lipid anormallikleri meydana gelebilir (Total kolesterolün ve trigliseridin yükselmesi, HDL'nin düşmesi)

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Konfüzyon, halüsinasyon, renkli rüya görme, depresif ruh hali, duygudurum dalgalanmaları, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Sersemlik, baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi, el ve ayaklarda soğukluk hissi, uyuşukluk, uyku bozuklukları

Göz hastalıkları:
Yaygın: Bulanık görüş, görme bozuklukları
Yaygın olmayan: Konjonktivit
Çok seyrek: Keratokonjonktivit, göz yaşı salgısında azalma (ki bu durum özellikle kontak lens kullananlar için önemlidir.)

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Duyma bozuklukları

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın: Göğüs ağrıları, kalp yetmezliği şiddetinin artması, bradikardi, kalp çarpıntısı, EKG-anormallikleri, AV-iletim bozuklukları, senkop, ödem, kan basıncı düşüşü, presenkopal durumlar
Çok seyrek: Anjina pektoris ataklarının şiddetlenmesi ve periferik kan dolaşımı bozuklukları

Tedavi kardiyak aritmilerinin şiddetlenmesi veya değişmesi şeklinde proaritmilere neden olabilir; bu da kalp durmasına kadar uzanabilen kalp fonksiyonlarında şiddetli hasarla sonuçlanabilir. Bu özellikle myokard enfarktüsü sonrası durumunda olan ya da hayatı tehdit eden kalp aritmileri ya da sol kalp yetmezliği olan hastalar için geçerlidir. İzole vakalarda senkop kaydedilmiştir.

Sotalol QT-intervalini uzattığından, doz aşımı halinde EKG ile sıkı izleme gerekir; çünkü böyle vakalarda Torsades de pointes tarzında ventriküler taşikardiler oluşabilir.

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Ekstremitelerde soğuma, periferik oklüzif hastalığın alevlenmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar:
Yaygın: Dispne
Yaygın olmayan: Obstrüktif solunum yetmezliği olan hastalarda nefes darlığı
Çok seyrek: Alerjik bronşit

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Mide ve bağırsak şikayetleri (bulantı, kusma, diyare), ağız kuruluğu, dispepsi, karın ağrısı, flatulans, tat alma anormallikleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Deri reaksiyonları (kızarıklık, kaşıntı vb.), döküntü
Bilinmiyor: Alopesi
Bilinmiyor: Hiperhidroz
Beta-bloker aktiviteye sahip ilaçlar, sedef hastalığını tetikleyebilir, bu durumu kötüleştirebilir veya psöriatik ekzantemi arttırabilir.

Kas-iskelet bağ dokusu ve kemik hastalıkları:
Yaygın: Kas kramplarında artış

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Yaygın: Erektil disfonksiyon (İmpotens)

Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü durumlar
Yaygın: Bitkinlik (fatigue), güçsüzlük, ateş

Araştırmalar
Yaygın: Kan basıncında düşüş
Kardiyak aritmi olan hastalarla yapılan çalışmalarda sotalolün kesilmesine sebep olan en yaygın yan etkiler, yorgunluk (%4), bradikardi (<50 bpm) %3, dispne %3, proaritmi %2, asteni %2 ve baş dönmesi %2'dir.
Diğer beta-blokerler ile birlikte, soğuk ve siyanotik ekstremiteler, Raynaud fenomeni, var olan intermittan topallamada artış ve gözlerde kuruluk görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sotalol entoksikasyonunun semptomları hastanın bazal kalp parametrelerine (sol ventrikül fonksiyonu, kardiyak aritmiler) bağlı olarak ortaya çıkar. Bariz kalp yetmezliği durumunda ilacın çok küçük dozları bile kalp fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir.

Sotalolün bilerek ya da kazara doz aşımı nadiren ölümle sonuçlanmıştır. Hemodiyaliz ile sotalolün plazma seviyelerinde büyük azalma sağlanır. En yaygın görülen doz aşımı semptomları, bradikardi, konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon, bronkospazm ve hipoglisemi ile birlikte yorgunluk, bilinç kaybı, pupiller dilatasyon ve nöbet gibi SSS semptomlarıdır. Sotalolün bilerek yoğun doz aşımı vakalarında (2-16 g) görülen klinik bulgular, hipotansiyon, bradikardi, QT aralığının uzaması, prematüre ventriküler kompleksler, ventriküler taşikardi ve Torsades de pointestir.

Tedavisinde ilacın eliminasyonunu artıran genel önlemler yanısıra, yoğun bakım şartlarında hastanın hayati parametreleri kontrol altında tutulmalıdır. Antidot olarak aşağıdaki maddeler kullanılır:
- Atropin: 1-2 mg intravenöz bolus şeklinde,
- Beta-sempatomimetikler (dopamin, dobutamin, izoprenalin, orsiprenalin ve adrenalin): Vücut ağırlığı ve etkiyle orantılı olarak,
- Glukagon: Başlangıçta hızlı infüzyon şeklinde 0,2 mg /kg, takiben her 12 saatte bir 0,5 mg/kg.

Tedaviye dirençli durumlarda geçici olarak pace-maker takılabilir. Klinik tecrübe bu durumun 80-100 atım/dakika stimülasyon hızı ile kontrol edilebildiğini gösterdiğinden geçici sağ ventriküler pace-maker kullanılması önerilmektedir.

Doz aşımı meydana geldiğinde, Sotalol ile yapılan tedavi kesilmeli ve hasta yakın şekilde takip edilmelidir. Ayrıca gerekirse aşağıdaki terapötik önlemler alınmalıdır:

Bradikardi: Diğer bir antikolinerjik ilaç olan atropin (intravenöz yoldan 0,5 ila 2 mg), betaadrenerjik agonist olan izoprenalin (dakikada 5 µg olacak şekilde 25 mikrograma kadar yavaş intravenöz enjeksiyon ile) veya transvenöz kalp pili uygulaması.

Kalp Bloku (ikinci veya üçüncü derece): Transvenöz kalp pili uygulaması.

Hipotansiyon: İlgili faktörlere bağlı olarak izoprenalin veya noradrenalin yerine adrenalin uygulaması yararlı olabilir.

Bronkospazm; Aminofilin veya aerosol beta-2-reseptörü stimülan uygulaması,

Torsades de pointes; DC kardiyoversiyon, transvenöz kalp pili, adrenalin ve/veya magnezyum sülfat uygulaması

Sotalol diyalizle uzaklaştırılabilir. Hemodiyalizle eliminasyon yarılanma ömrü 6,9 ± 1,2 saate düşürülür. Hemodiyaliz tamamlandıktan sonra kan seviyesinde yeniden önemli olmayan bir artış gözlenir ki, bu artış Sotalol'un derin kompartmantlardan kan serum kompartmanına salınması sonucudur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Non-selektif beta bloker ilaçlar
ATC kodu: C07AA07

Sotalol intrinsik sempatomimetik etkinliği ya da membran stabilize edici aktivitesi olmayan non-selektif β-adrenerjik reseptör blokeridir. III. sınıf antiaritmik etki, monofazik aksiyon potansiyelinin terminal fazınıniletim hızı etkilenmeksizin, akut olarak uzatılmasına dayanır. Mutlak refrakter süre uzar. Bu elektrofizyolojik etki mekanizması gerek R gerekse L izomere bağlanır ve atriyumda, AV düğümünde, aksesori demetlerde ve ventrikülde görülür.

L izomeri ile ilgili intrinsik sempatomimetik aktivite olmadan, β adrenerjik bloke edici etki, β-1 ve β-2 reseptörlerinde eşit düzeydedir. Bu madde, sempatik sinir sistemi tonüsüne bağlı olarak kalp frekansı, miyokard kontraktilitesi ve plazma renin aktivitesini azaltıp AV iletim

hızını arttırır. Beta-2 reseptörlerinin inhibe edilmesiyle, düz kasların tonusunda artış olmasını sağlayabilir

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim:
Sotalol'ün yaklaşık %75-90'ı gastrointestinal kanaldan absorbe olur. İlk geçiş etkisi olmadığından mutlak biyoyararlanım değerleri yaklaşık %75-90'dır. Doruk plazma seviyesine, ilaç oral olarak alındıktan yaklaşık 2-3 saat sonra ulaşılır. Terapötik serum düzeyi 1-3 mg/l'dir.

Dağılım:
Dağılım hacmi 1,6-2,4 l/kg'dır, plazma proteinlerine bağlanmaz.

Biyotransformasyon:
Bugüne kadar farmakolojik olarak aktif bir metaboliti saptanmamıştır.

Eliminasyon:
Sotalol sadece böbreklerden itrah edilir. 120 mL/dk olan renal klerensi total vücut klerensine tekabül eder. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 15 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Geçerli değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Terminal böbrek yetmezliği olanlarda plazma yarılanma ömrü 42 saate kadar çıkabilir.

Karaciğer yetmezliği:
Sotalolun farmakokinetik özellikleri, karaciğer fonksiyonları ile ilişkili değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:
LD_{50} (mg/kg vücut ağırlığı):

Deneyde kullanılan hayvan	**Uygulama yolu**	**LD_{50}**
Fare	PO	2600
	IV	166
Sıçan	IP	670-790
Köpek	IP	330

Kronik toksisite:
Sıçan ve köpeklerde yapılan kronik toksisite çalışmalarında, ilaca bağlı herhangi bir toksik etki bulgusu saptanmamıştır.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel:
Ön çalışmalar genotoksik potansiyele uygun sonuçlar göstermemiştir. Sıçan ve farelerde yapılan uzun-süreli denemelerde de herhangi bir karsinojenik potansiyel bulgusu kanıtlanmamıştır.

Reprodüktif toksisite:
Sıçan ve kobaylarda gerçekleştirilen çalışmalarda teratojenik etkiye ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Sıçanlarda "140 mg/kg vücut ağırlığı/gün" üstündeki dozlarda embriyon ölümü meydana geldi. Gebeliğin son trimesterinde uygulanan 20 mg/kg vücut ağırlığı/gün'ün üstündeki dozlar, yenidoğan sıçanlarda kilo kaybına neden oldu. Doğum öncesi ilaç verilen sıçanlarda serebral reseptör dansitesi değişimi ve davranış değişiklikleri gözlendi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Yüksek dispersiyonlu silisyum dioksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 50 tabletlik PVC/Al folyo blister ambalajlarda piyasaya sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
ADEKA İlaç San .ve Tic. A.Ş.
55020 -İlkadım / Samsun

8. RUHSAT NUMARASI
182/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 07.04.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 07.03.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ