

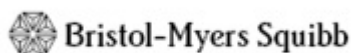


Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Sotacor

Comprimidos

120mg e 160mg



SOTACOR® cloridrato de sotalol

APRESENTAÇÕES

Sotacor (cloridrato de sotalol) é apresentado na forma farmacêutica de comprimido nas concentrações de 120 mg e 160 mg, em frasco contendo 30 comprimidos e blister contendo 20 comprimidos, respectivamente.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém: cloridrato de sotalol - 120 mg ou 160 mg.

Ingredientes inativos: celulose microcristalina, lactose, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, ácido esteárico e corante FD&C azul n.º 2 alumínio laca.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SOTACOR 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 medicamento antiarrítmicos têm 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

SOTACOR 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

SOTACOR 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
- ¹³ CID I21 – Infarto agudo do miocárdio

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 pirmenol) 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 240mg/dia e 18% recebendo maior ou igual a 640mg/dia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

SOTACOR, a mistura racêmica de d- e l- cloridrato de sotalol, 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

SOTACOR 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). SOTACOR 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.

SOTACOR 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 beta-bloqueadora. Embora possa ocorrer um betabloqueio significativo com doses orais tão baixas como 25mg, os efeitos classe III são, em geral, observados com doses diárias maiores de 160mg.

Hemodinâmica

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

SOTACOR 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, SOTACOR produz reduções significantes nas pressões sistólica e diastólica. Embora o SOTACOR 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 do SOTACOR 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 640mg/dia, o eletrocardiograma pode mostrar aumentos médios relacionados à dose de 40 a 100 mseg no intervalo QT e 10 a 40 mseg 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. SOTACOR 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

SOTACOR é contraindicado em pacientes com:

- asma brônquica ou doença obstrutiva crônica das vias aéreas.
- evidências de hipersensibilidade prévia ao SOTACOR.
- 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 funcional.
- 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 pré-existentes 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 SOTACOR, em geral, não foi iniciado em pacientes cujo intervalo QTc do pré-tratamento tenha excedido 450 msec. SOTACOR 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**). SOTACOR deve ser usado com cautela caso o intervalo QTc seja maior que 500 msec na terapia e deve-se considerar seriamente a redução da dose ou descontinuação da terapia quando o intervalo QT exceder 550 msec. 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 beta-bloqueadores. Casos ocasionais de agravamento da angina pectoris, arritmias e, em alguns casos, infarto do miocárdio foram relatados após descontinuação repentina da terapia com beta-bloqueadores. Portanto, recomenda-se que, pacientes em uso crônico de SOTACOR 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 da doença arterial coronariana ser comum e poder não ser reconhecida em pacientes recebendo SOTACOR, a descontinuação repentina em pacientes com arritmias pode deixar perceptível a insuficiência coronariana latente.

Insuficiência cardíaca congestiva

O beta-bloqueio 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 o SOTACOR 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 40% tratados com altas doses (640 mg/dia), houve indícios de um excesso de mortes precoces súbitas.

Distúrbios eletrolíticos

SOTACOR não deve ser usado em pacientes com hipocalemia 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 ácido-básico 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 SOTACOR 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 alergenos pode ter uma reação mais severa com administrações repetidas enquanto recebendo beta-bloqueadores. 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 SOTACOR, 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, SOTACOR deve ser administrado com cautela uma vez que o beta-bloqueador pode mascarar alguns sinais iniciais importantes de hipoglicemia aguda, como por exemplo, taquicardia.

Tireotoxicose

Os beta-bloqueadores 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 beta-bloqueador, a qual pode ser seguida por um agravamento dos sintomas de hipertireoidismo, incluindo crise tireotóxica.

Comprometimento hepático

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

Comprometimento renal

SOTACOR 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 do SOTACOR 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 beta-bloqueadores raramente têm sido relacionados ao aumento dos sintomas de psoríase vulgar.

Gravidez

Embora não haja estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, SOTACOR demonstrou atravessar a placenta e é encontrado no líquido amniótico. Portanto, SOTACOR 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

SOTACOR é excretado no leite de animais de laboratório e foi relatada sua presença no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas do SOTACOR 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 SOTACOR 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 beta-bloqueador 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 um 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 SOTACOR, devido ao seu potencial de prolongar a refratariedade (vide 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). O uso concomitante de outros agentes beta-bloqueadores com SOTACOR 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: SOTACOR 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 SOTACOR 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 cardiopressores (comoverapamil 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 SOTACOR.

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

Clonidina: os fármacos beta-bloqueadores podem potencializar a hipertensão rebote, algumas vezes observada após a descontinuação da clonidina; portanto, o beta-bloqueador 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

SOTACOR deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), armazenar em local fresco e seco, protegido da umidade. Manter o frasco bem fechado.

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

Os comprimidos de SOTACOR 120 mg são levemente azulados e retangulares com superfície lisa. Nas faces superior e inferior do comprimido há dois vincos totalizando três partes com gravação de “40” em cada uma delas. Nas faces laterais há um único vinco com gravação “BMS” na parte central.

Os comprimidos de SOTACOR 160 mg são levemente azulados, biconvexos, com formato de cápsula e vincados em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

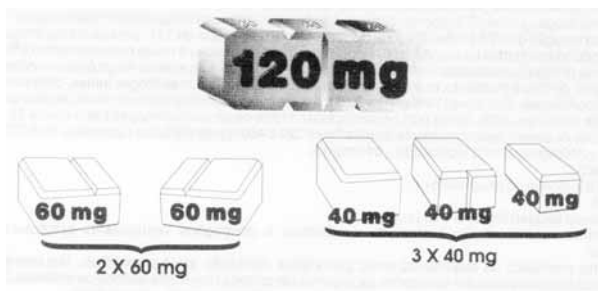
Instruções para fracionamento dos comprimidos de SOTACOR 120 mg

Os comprimidos de SOTACOR 120 mg (comprimidos retangulares) apresentam dois sulcos em suas faces principais e apenas um sulco em suas faces laterais.

As duas partes da face lateral são separadas por um sulco e cada parte corresponde a 60 mg. As três partes da face principal são separadas por dois sulcos e cada parte corresponde a 40 mg.

Dessa forma, se a prescrição médica indicar tomadas de 40 mg, deve-se cortar o comprimido nos dois sulcos da face principal (dividindo-o em três partes) e usar somente uma parte. Se a tomada for de 60

mg, deve-se cortar o comprimido no sulco único da face lateral (dividindo-o em duas partes) e usar somente uma parte.



Posologia

Pacientes apresentando bradicardia ou hipotensão excessiva no início da administração de SOTACOR devem ter sua terapia suspensa; SOTACOR 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, SOTACOR 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 SOTACOR 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 de vida podem necessitar doses tão altas como 480 a 640mg/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 SOTACOR, posologia maior que duas vezes ao dia não é geralmente necessária.

NOTA: Antes do início da terapia com SOTACOR, 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, SOTACOR não deve ser iniciado até que o intervalo QTc seja menor que 450 msec (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, SOTACOR 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 SOTACOR ser excretado predominantemente na urina e sua meia-vida de eliminação final ser prolongada na insuficiência renal, a dosagem de SOTACOR deve ser reduzida quando a creatinina sérica for maior que 120 µmol/L de acordo com a seguinte tabela:

Creatinina Sérica		Dose Recomendada
(µmol/L)	mg/dL	
<120	<1,2	Dose Normal de SOTACOR
≥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 SOTACOR
30 – 60	1/2 da Dose Normal
10 – 30	1/4 da Dose Normal
< 10	Evitar ou Usar com cautela

SOTACOR 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, SOTACOR comprimidos não devem ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

SOTACOR 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 SOTACOR 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 SOTACOR foram: fadiga 4%, bradicardia (< 50 bpm) 3%, dispnéia 3%, pró-arritmia 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 SOTACOR:

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

Cardiovascular: bradicardia, dispnéia, 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 SOTACOR raramente resultou em morte. A hemodiálise resulta em uma grande redução dos níveis plasmáticos de SOTACOR.

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 SOTACOR 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 SOTACOR 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.

Reg. MS-1.0180.0128

Responsável Técnico:
Dra. Elizabeth M. Oliveira
CRF-SP nº. 12.529

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb de México, S. de R. L. de C. V.
Calzada de Tlalpan, 2996
México, D. F. – México

Importado por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica



Rev0614

Histórico de alteração para a bula

SOTACOR

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2013	1067036130	10458 - MEDICAMENTO NOVO Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60_2012	25/09/2012	0784075/12-6	7148 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	30/09/2013	- Atualização do novo endereço do importador com alteração de Dizeres Legais - Atualização para o formato da RDC 47/2009	VPS	Comprimido 120 mg e 160 mg
02/06/2014		10451 - MEDICAMENTO NOVO Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60_2012	NA	NA	NA	NA	Correção da razão social do fabricante	VPS	Comprimido 120 mg e 160 mg