

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дароб 160мг таблетки

Darob® 160mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-2736</u> / <u>05.08.08</u>
Одобрено: <u>19 / 17.06.08</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка Дароб® 160mg съдържа 160 mg соталолов хидрохлорид (Sotalol hydrochlorid)

Помощни вещества:

1 таблетка Дароб® 160mg съдържа 53.5mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка. Бели до белезникави, кръгли, изпъкнали от едната страна таблетки, с надпис „160” и широка делителната черта от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Тежки нарушения на сърдечния ритъм с камерна тахикардия
- Симптоматични и изискващи лечение надкамерни тахикардии, като:
 - профилактика на хронично предсърдно мъждене след ДС кардиоверсия
 - профилактика на пароксизмално предсърдно мъждене

4.2 Дозировка и начин на приложение

Започването на лечение с Дароб при камерни нарушения на сърдечния ритъм изисква щателно кардиологично наблюдение и може да протече само при наличието на спешен кардиологичен инструментален набор, както и при възможност за мониториране.

По време на лечението трябва да се предприемат регулярни контролни изследвания (на отстояния от един месец стандартно ЕКГ, на три месеца дълготраен ЕКГ запис и евентуално ЕКГ при натоварване). При влошаване на отделни параметри, например удължаване времето на QRS комплекса, съответно QT интервала с повече от 25% или времето на PQ интервала с повече от 50% ,или удължаване на QT интервала повече от 500ms или зачестяване на броя или тежестта на сърдечните ритъмни нарушения се налага преоценка на терапията.



Тежки симптоматични нарушения на сърдечния ритъм с камерна тахикардия

Първоначална доза - два пъти дневно 80 mg соталолов хидрохлорид. При недостатъчен ефект дневната доза може да се увеличи от три пъти дневно 80 mg соталолов хидрохлорид или до два пъти дневно по 160 mg соталолов хидрохлорид.

При животозастрашаващи аритмии и недостатъчен ефект дневната доза може да се увеличи до 480mg соталолов хидрохлорид разпределена в две или три еднократни дневни дози. В тези случаи се предприема увеличаване на дозата само когато потенциалната полза надвишава повишения риск от тежки нежелани лекарствени реакции.

Увеличаване на дозата трябва да се предприема след интервал от най-малко 2-3 дни.

Предсърдно мъждене

Първоначално два пъти дневно 80 mg соталолов хидрохлорид. При недостатъчен ефект дневната доза може да се увеличи до три пъти дневно 80 mg соталолов хидрохлорид. При пароксизмално предсърдно мъждене тази доза не трябва да бъде надвишавана.

При пациенти с перманентно предсърдно мъждене при недостатъчен ефект дневната доза може да се увеличи до максимално 160 mg соталолов хидрохлорид два пъти дневно.

Увеличаване на дозата трябва да се предприема след интервал от най-малко 2-3 дни.

Препоръчителна доза при нарушена бъбречна функция

Тъй като при пациенти с нарушена бъбречна функция многократното дозиране води до опасност от кумулация, дозата при тези пациенти трябва да се адаптира въз основа на креатининовия клирънс, вземайки предвид сърдечната честота (не под 50 удара/минута) и въз основа на клиничната ефикасност.

При тежка бъбречна недостатъчност се препоръчва прилагането на соталолов хидрохлорид да става само под ЕГК контрол и при проследяване на серумните концентрации.

При намаляване на креатининовия клирънс до 10-30 ml/min (серумен креатинин 2-5 mg/dl) се препоръчва намаляване на дозата на половина, при стойности под 10 ml/min (серумен креатинин > 5 mg/dl) дозата е една четвърт.

Таблетките се приемат преди хранене без да се съдвкват с достатъчно количество вода (например една чаша вода).

Дароб 160mg не трябва да се приемат по време на хранене, тъй като абсорбцията на активното вещество соталолов хидрохлорид от стомашно-чревния тракт се намалява при едновременното приемане с храна (особено мляко и млечни продукти).

Пациенти в състояние след миокарден инфаркт или със силно намалена сърдечна функция изискват внимателно наблюдение при започване на антиаритмично лечение (например мониториране). По време на лечението са необходими регулярни контролни прегледи.

Прекратяване на терапията при пациенти с коронарна сърдечна болест и/или сърдечни ритъмни нарушения или след по дълга употреба трябва да става постепенно, тъй като внезапното прекратяване може да доведе до влошаване клиничната картина.

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар.



Деца

Не се препоръчва употребата на Дароб 160mg при деца поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

Възрастни пациенти:

При лечение на пациенти в напреднала възраст трябва да се внимава за възможно нарушение на бъбречната функция.

4.3 Противопоказания

Дароб 160mg не трябва да прилагат при:

- Свръхчувствителност към активното вещество-соталолов хидрохлорид или сулфонамиди или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.
- сърдечна недостатъчност NYHA IV степен или декомпенсирана сърдечна недостатъчност (т.е. II ФК)
- остър миокарден инфаркт
- шок
- AV-блок II и III степен
- SA блок
- синдром на болния синусов възел
- брадикардия (под 50 удара/минута)
- наличен удължен QT- интервал
- хипокалиемия
- хипомагнезиемия
- хипотония
- напреднали стадии на нарушение в периферната перфузия
- обструктивни заболявания на дихателните пътища
- метаболитна ацидоза
- нелекуван феохромоцитом (вижте точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е особено лекарско наблюдение при:

- пациенти с намалена бъбречна функция (намаляване на дозата вижте точка 4.2), серумният креатинин и/или серумните нива на соталолов хидрохлорид трябва да се контролират регулярно
- захарен диабет със силно вариращи нива на кръвната захар, симптомите на хипогликемия могат да бъдат замъглени. Необходимо е нивото на кръвната захар да бъде наблюдавано по време на лечение със соталолов хидрохлорид
- строга диета
- хипертироидизъм, адренергичните симптоми могат да бъдат замъглени
- нарушения на периферното кръвоснабдяване като Raynaud-Syndrom и интермитентно накуцване: Може да се наблюдава влошаване на симптомите особено в началото на лечението.
- пациенти с феохромоцитом (вижте точка 4.3) соталолов хидрохлорид трябва да се прилага само след блокиране на α рецепторите.

Лекарства със свойства да блокират бета рецепторите могат да отключат в единични случаи псориазис, да влошат симптомите на това заболяване или да доведат до псориазоподобен обрив. Чрез свойствата си да блокира бета рецепторите соталолов хидрохлорид може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на алергичните реакции.

При пациенти с анамнеза за свръхчувствителност и при пациенти на десенсибилизираща терапия може да се получат тежки алергични реакции.

Поради засилване на ритъмните сърдечни нарушения (проаритмии) пациенти в състояние след миокарден инфаркт или с нарушена камерна функция са особено застрашени.



При комбинирано лечение с антиаритмици от клас I вещества, които могат да удължат QRS комплекса трябва да се избягват (особено хинидино-подобни вещества), тъй като може да се достигне до значимо удължаване на QRS комплекса, с опасност от отключване на камерни аритмии. Освен това поради опасност от удължаване на QRS комплекса трябва да се избягва едновременната употреба на антиаритмици от клас III.

При силна или персистираща диария или при едновременното прилагане на лекарства, които водят до загуба на магнезий и/или калии е необходимо да се контролира строго електролитния и алкално-киселинния баланс.

При наличието на соталолов хидрохлорид в урината, може при фотометрично определяне на метанефрин да се получат фалшиво завишени стойности. При пациенти, които се лекуват със соталолов хидрохлорид и при които се подозира феохромоцитом, урината трябва да се изследва чрез HPLC с екстракция в твърдата фаза.

Пациенти с рядка форма на наследствена галактозна непоносимост, лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна недостатъчност не трябва да приемат Дароб® 160mg или Дароб®.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При едновременния прием на соталолов хидрохлорид и калциеви антагонисти от групата на Verapamil или Diltiazem или други антиаритмици (например Disopyramid) може да се достигне до силно намаляване на артериалното налягане и поради адитивното влияние върху синусовия и AV възли да се получат брадикардни сърдечни ритъмни нарушения и високостепенни атрио-вентрикуларни проводни нарушения.

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от групата на Verapamil или Diltiazem или други антиаритмици (например Disopyramid) при пациенти, които се лекуват със соталолов хидрохлорид е противопоказано. (изключение в интензивната медицина)

При комбинираното лечение с антиаритмици от клас I, (особено хинидино-подобни вещества) и други аритмици клас III, съществува опасност от значимо удължаване на QRS комплекса, свързан с повишен риск от появата на камерни аритмии. За да се предотвърти значимо удължаване на QRS комплекса трябва да се избягва употребата на клас III антиаритмици.

Едновременната употреба на соталолов хидрохлорид с други лекарства, които имат бета блокиращи свойства, може да доведе до адитивно клас II действие (намаляване на артериалното налягане и сърдечната честота).

Едновременната употреба на соталолов хидрохлорид с други лекарства, които удължават QT времето, като например три и тетрациклични антидепресанти (Imipramin, Maprotilin), антихистамини (Astemizol, Terfenadin), хинолонови антибиотици (Sparfloxacin), макролидни антибиотици (Erythromycin), Probucol, Haloperidol, Halofantrin или Terodilin съществува повишен риск от появата на проаритмогенно действие включително камерна тахикардия тип (Torsade de pointes).

При едновременното прилагане на калциеви антагонисти от типа на Nifedipin, може да се получи силно понижаване на артериалното налягане; трябва да се мисли за значително подтискане на синусовия възел.

При едновременното прилагане на соталолов хидрохлорид и Noradrenalin или MAO-инхибитори, както и внезапното прекратяване на едновременно прилаган Clonidin, артериалното налягане може да се повиши значимо.



При едновременното прилагане на Beta-2-рецепторни-агонисти, например Salbutamol, Terbutalin und Isoprenalin със соталолов хидрохлорид може да се наложи повишаване на дозата на Beta-2-рецепторни-агонист.

При едновременното прилагане на соталолов хидрохлорид с трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини, наркотици и опиоиди, както и антихипертензивни лекарства, диуретици и вазодилататори, може да се получи силно намаляване на артериалното налягане.

Негативните инотропни ефекти на соталолов хидрохлорид и наркотиците и съответно антиаритмиците могат да се потенцират взаимно.

Негативният хронотропен и негативният дромотропен ефекти на соталолов хидрохлорид могат да се засилят при едновременното прилагане на Reserpin, Clonidin, alpha-Methyldopa, Guanfacin и сърдечни гликозиди.

Невромускулната блокада чрез Tubocurarin може да бъде засилена чрез блокиране на бета рецепторите.

Едновременната употреба на соталолов хидрохлорид и инсулин или орални антидиабетици може, особено при едновременно физическо натоварване да доведе до хипогликемия и да маскира нейните симптоми.

При едновременното прилагане на калий-губещи диуретици (например Furosemid, Hydrochlorothiazid) или други лекарства, които водят до загуба на калий и магнезий, е налице повишена опасност от появата на ритъмни сърдечни нарушения, индуцирани от хипокалиемия.

Едновременната употреба на трициклични антидепресанти или също и алкохол със соталолов хидрохлорид трябва да се избягва поради възможността от по-лесно отключване на камерни аритмии (има описани единични случаи).

4.6 Бременност и кърмене

По време на бременност соталолов хидрохлорид може да се прилага само след строга оценка на полза/риск, тъй като няма достатъчно данни за употребата на соталолов хидрохлорид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. 5.3).

Лекарственият продукт преминава плацентата и достига във фетуса във фармакологично значими концентрации, така че трябва да се очаква брадикардия, хипотония, хипогликемия при фетуса и новороденото. Поради това е необходимо лекарствената терапия да бъде преустановена 48-72 часа преди очаквания термин. Новородените трябва да бъдат наблюдавани за белези на β -блокада за определен период от време след раждането.

Соталолов хидрохлорид се отделя чрез майчината кърма и акумулира в нея, така че нивата на активното вещество са 3-5 пъти над тези в майчината плазма. По време на кърмене не се препоръчва терапия със соталолов хидрохлорид. Ако по време на терапия с соталолов хидрохлорид се кърми, кърмачетата трябва да се наблюдават за белези на β -блокада.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт при правилна употреба може така да промени реакциите, че да повлияе способността за активно участие в уличното движение, обслужването на машини и работата без сигурна опора. Това е най-силно изразено в началото на терапията, при повишаване на дозата и при смяна на лекарството, както и при едновременната употреба на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



При оценка на нежелани лекарствени реакции се използват следните данни за честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

Нарушения на метаболизма и храненето- Нарушения на ендокринната система:

Хипогликемия-белези на ниска кръвна захар (тахикардия) могат да бъдат замъглени при лечение със соталолов хидрохлорид. Това трябва да се има в предвид особено при гладуване, хора с диабет и при пациенти с анамнеза за спонтанни хипогликемии.

Нарушения в обмяната на мазнините: Увеличаване на общия холестерол и на триглицеридите, намаляване на HDL холестерол

Психични нарушения

Чести:

Състояние на страх, объркване, промяна в настроението, халюцинации, засилена сънна активност, депресивни състояния

Нарушения на нервната система

Чести:

Световъртеж, замаяност, главоболие, нарушение в съня, парестезии и чувство на студени крайниците

Нарушения на очите

Чести:

Зрителни нарушения

Нечести:

Конюнктивит

Много редки:

Кератоконюнктивит,

Намаляване на слъзния секрет (да се има предвид при носене на контактни лещи)

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести:

Слухови нарушения

Сърдечни нарушения,

Чести:

Болки в гръдния кош, нежелано намаляване на артериалното налягане, засилване на сърдечната недостатъчност, брадикардия, екстрасистолии, аномалии в ЕКГ, нарушения в А-V проводимостта, синкопи или предсинкопни състояния, отоци

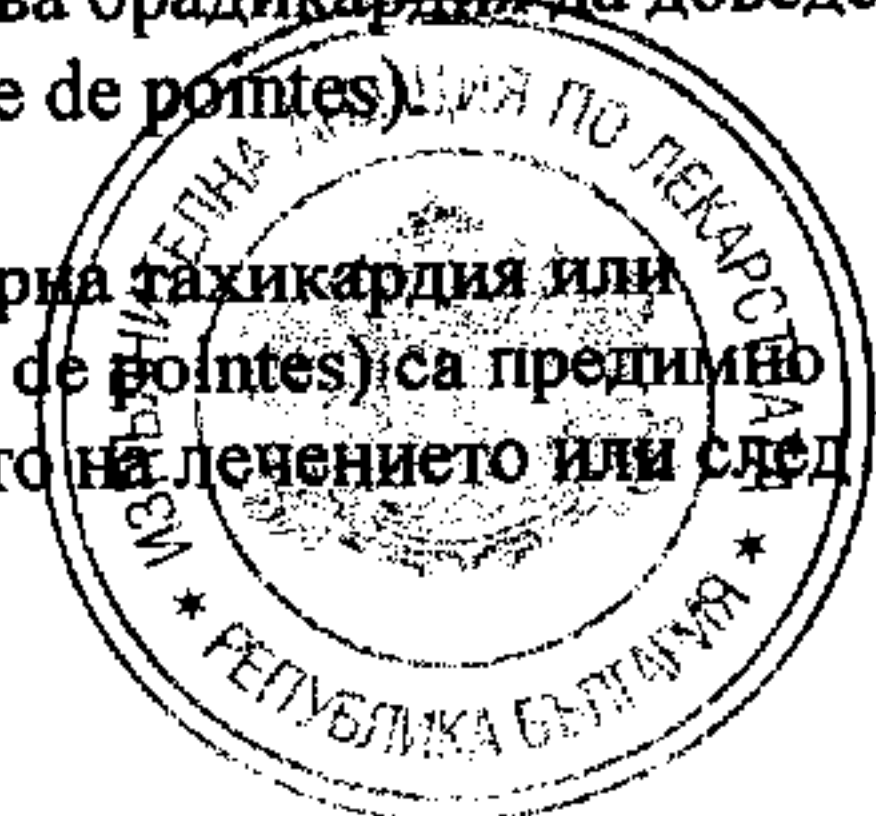
Много редки:

Засилване на пристъпите на ангина-пекторис и нарушения в периферното кръвоснабдяване

Проаритмогенни ефекти под формата на променени или засилени ритъмни нарушения, които водят до значително засягане на сърдечните функции с възможно последствие спиране на сърцето, се срещат често. Особено при пациенти с животозастрашаващи ритъмни сърдечни нарушения и намалена функция на лявата камера могат да се наблюдават проаритмогенни ефекти.

Тъй като соталолов хидрохлорид удължава QT интервала може, особено при предозирание и обусловената от това брадикардия да доведе до камерни тахиаритмии (включително Torsade de pointes).

Тежки проаритмии (персистираща вентрикуларна тахикардия или камерно трептене/мъждене, съответно Torsade de pointes) са предимно доза-зависими и се появяват рано след началото на лечението или след



увеличаване на дозата.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Диспнея
Нечести: При пациенти с обструктивни вентилационни нарушения може да бъде отключена дихателна недостатъчност
Много редки: Алергичен бронхит с фиброзиране

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Нарушения във вкусовите усещания, коремни болки, гадене, повръщане, диария, диспепсия, флатуленция
Сухота в устата

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Зачервяване, сърбеж, обрив
Нечести: Алопеция

Лекарствени средства с бета-блокери могат, макар и рядко, да отключат псориазис, да утежнят симптомите на това заболяване или да доведат до псориазични екзантеми.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Мускулни крампи, съответно мускулна слабост

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нарушения в потентността

Общи

Температура, отпадналост

Чрез своите свойства си да блокира бета рецепторите соталолов хидрохлорид може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на алергичните реакции.
При пациенти с анамнеза за свръхчувствителност и при пациенти на десенсибилизираща терапия може да се получат тежки алергични реакции.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на интоксикация със соталолов хидрохлорид зависят най-вече от изходното състояние на сърцето (левокамерна функция, ритъмни сърдечни нарушения). При изразена сърдечна недостатъчност дори ниски дози могат да доведат до влошаване на сърдечното състояние.

Клиничната картина се свързва със сърдечно-съдови симптоми и симптоми от страна на централната нервна система и от зависи от степента на интоксикацията: умора, загуба на съзнание, разширяване на зениците, нечести генерализирани гърчове, хипотония, хипогликемия, брадикардия до асистолия (на ЕКГ се вижда заместващ ритъм, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, но също и атипична вентрикулна тахикардия (Torsade de pointes) и симптоми на сърдечно-съдов шок.
Рядко са наблюдавани смъртни случаи при предозиране със соталолов хидрохлорид.

Мерки

Заедно с общите мерки, насочени към елиминиране на веществото е необходимо в условията на интензивна терапия да се наблюдават и коригират жизнените симптоми на пациента.

Като антидот могат да се прилагат:

- Атропин :

1-2 mg интравенозно като болус



- бета-симпатикомиметици, в зависимост от телесното теглото и ефекта допамин, добутамин, изопреналин, орципреналин и епинефрин
- Глюкагон:
първоначално 1-10 mg интравенозно
след това 2-2,5 mg на час като продължителна инфузия.

При рефрактерна на терапия брадикардия може временно да се проведе терапия с пейсмейкър.

Соталолов хидрохлорид може да бъде диализиран.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Клас III антиаритмик, бета рецепторен блокер, АТС код: C07AA07

D и L соталолов хидрохлорид е хидрофилен клас III антиаритмик, с изразена бета рецепторна блокада. Клас III антиаритмичното действие се дължи на внезапно започващо удължаване на крайната фаза на монофазния акционен потенциал без повлияване на скоростта на провеждане. Абсолютното рефрактерно време е удължено. Този електрофизиологичен механизъм на действие е свързан както с ляво така и с дясно въртящия изомер и се установява в предсърдието, AV възела и допълнителните възелчета в камерата.

Бета рецепторната блокада без вътрешна симпатикомиметична активност, свързана с ляво въртящия изомер, се простира еднакво върху бета 1 и бета 2 рецепторите.

Активното вещество, в зависимост от степента на симпатиковия тонус, намалява сърдечната честота и сърдечния контрактилитет, скоростта на AV проводимостта и плазмената ренинова активност. То може да причини повишен тонус на гладката мускулатура чрез блокиране на бета рецепторите.

5.2 Фармакокинетични свойства

75-90% от соталолов хидрохлорид се резорбират от стомашно-чревния тракт. Поради липса на first-pass ефект бионаличността достига 75-90%. След перорално прилагане максималните плазмени концентрации се достигат след 2-3 часа. Обемът на разпределение е 1,6-2,4 l/kg, свързането с плазмените белтъци е 0%.

Не са установени биологично активни метаболити.

Соталолов хидрохлорид се елиминира основно чрез бъбреците. Бъбречният клирънс е 120 ml/min и отговаря на общия клирънс.

Времето на полуживот е приблизително 15 часа. При терминална бъбречна недостатъчност той може да се повиши до 72 часа.

Бионаличност

Проведено през 1993г изпитване за бионаличност при сравняване с референтен продукт при 24 пробанди установява:

		тест ¹	Референтен препарат ¹	(90 % CI) ²
Максимални плазмени концентрации (C _{max}):	[ng/ml]	1155 ± 243	1288 ± 264	92 (81 - 98) ³
Време на максимална плазмена концентрация (t _{max}):	[h]	2,71 ± 0,69	2,94 ± 0,77	Незначително



(AUC):	[ng/ml/h]	13602 ± 2162	14270 ± 2217	97 (90 - 101) ³
--------	-----------	--------------	--------------	----------------------------

¹ Данни като средна стойност и стандартно

² CI-Конфиденциален интервал

³ Вариационен анализ на log трансформирани данните

⁴ Wilcoxon signed rank test

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал.

Неклиничните данни за репродуктивна токсичност върху плъхове и зайци не показват тератогено действие на соталолов хидрохлорид. При дози над прилаганите терапевтични при човека се появяват ембрионални дефекти при плъхове и зайци, както и ниско тегло при раждане, промени на рецепторната плътност в мозъка, поведенчески промени при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Дароб 160mg :
Кармелоза натрий (Тур А) (Ph. Eur.), високодисперсен силициев диоксид, хипролоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат (Ph. Eur.), царевично нишесте.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

6.5 Данни за опаковката

Дароб 160mg: 20 Таблетки и 50 Таблетки
Таблетките са опаковани в PVC/алуминиеви блистери, поставени в картонена сгъваема кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Абот ГмвХ и Ко.КГ
Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Telefon: (06122) 58-0
Telefax: (06122) 58-1244
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дароб 160mg - 2003035

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 2. Март 1999г.
Дата на последното подновяване: 14. Май 2003г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

октомври 2005г

11. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ –по лекарско предписание

