

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DAROB mite
80 mg tableta
Sotalol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 80 mg sotalol hidrohlorida.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: Svaka tableta sadrži 26,75 mg laktoze (u obliku laktoza monohidrata).

Za listu pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, konveksne tablete, bijele do gotovo bijele boje s utisnutim "80" na jednoj strani i razdjelnim urezom na drugoj strani. Razdjelni urez ne služi za podjelu u jednake doze, već kako bi se razlomljena tableta lakše progutala.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ventrikularne aritmije:

- Liječenje ventrikularnih tahiaritmija opasnih po život;
- Liječenje simptomatskih neodržanih ventrikularnih tahiaritmija.

Supraventrikularne aritmije:

- Profilaksa paroksizmalne atrijalne tahikardije, paroksizmalne atrijalne fibrilacije, paroksizmalne AV nodalne rehirentne tahikardije, paroksizmalne AV rehirentne tahikardije pomoću pomoćnih puteva i paroksizmalne supraventrikularne tahikardije nakon kardijalne operacije;
- Održavanje normalnog sinusnog ritma nakon konverzije atrijalne fibrilacije ili treperenja atriya.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna upotreba Darob mite u dječjoj populaciji.

Početak liječenja ili promjene doze Darob mite trebali bi uslijediti nakon odgovarajuće medicinske procjene, uključujući EKG kontrolu s mjerenjem korigovanog QT intervala, te procjenu bubrežne funkcije, ravnoteže elektrolita i istovremeno primjenjenih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Kao i kod ostalih antiaritmika, preporučuje se da liječenje lijekom Darob mite započne i povećavanje doza vrši u ustanovi koja može nadgledati i procjenjivati srčani ritam. Doziranje mora biti individualno i zasnovano na reakciji pacijenta. Proaritmični događaji mogu se javiti ne samo na početku terapije, već i sa svakim povećanjem doze.

S obzirom na svojstva β -adrenergičnog blokiranja, liječenje lijekom Darob mite ne bi trebalo naglo prekinuti, posebno kod bolesnika s ishemijskom bolešću srca (angina pectoris, prethodni akutni infarkt miokarda) ili hipertenzijom, kako bi se spriječilo pogoršanje bolesti (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Može se preporučiti sljedeći raspored doziranja:

Početna doza je 80 mg, daje se pojedinačno ili u dvije podijeljene doze.

Oralno doziranje Darob mite treba prilagoditi postepeno, omogućavajući 2-3 dana razmaka između povećanja doze kako bi se postiglo stabilno stanje i omogućilo praćenje QT intervala. Većina pacijenata

reaguje na dnevnu dozu od 160 do 320 mg koja se daje u dvije podijeljene doze u intervalima od približno 12 sati. Nekim pacijentima s ventrikularnim aritmijama opasnim po život mogu biti potrebne doze od 480 - 640 mg/dan. Ove doze treba koristiti pod nadzorom specijaliste i propisivati ih samo kada je potencijalna korist veća od povećanog rizika od neželjenih događaja, posebno proaritmija (vidjeti dio 4.4).

Doziranje kod pacijenata s renalnim oštećenjem

Budući da se Darob mite izlučuje uglavnom urinom, dozu treba smanjiti kada je klirens kreatinina manji od 60 ml/min prema sljedećoj tablici:

<u>Klirens kreatinina (ml/min)</u>	<u>Prilagođena doza</u>
> 60	Preporučena doza Darob mite
30-60	½ preporučene doze Darob mite
10-30	¼ preporučene doze Darob mite
< 10	Izbjegavati upotrebu

Klirens kreatinina može se procijeniti iz serumskog kreatinina prema Cockroft i Gault formuli:

$$\text{Muškarci: } \frac{(140 - \text{dob}) \times \text{težina (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}$$

Žene: idem x 0,85

Kada se kreatinin u serumu daje u µmol/l, podijelite vrijednost sa 88,4 (1 mg/dl = 88,4 µmol/l).

Doziranje kod pacijenata s oštećenjem jetre

Budući da Darob mite nije podložan metabolizmu prvog prolaska, pacijenti s oštećenjem jetre ne pokazuju promjene u klirensu Darob mite. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata s hepatičkim oštećenjima.

4.3 Kontraindikacije

Darob mite se ne smije koristiti tamo gdje postoje dokazi o sindromu bolesnog sinusa; AV i srčani blok drugog i trećeg stepena, osim ako nije prisutan funkcionalni pejsmejker; urođeni ili stečeni dugi QT sindromi; Torsades de pointes; simptomatska sinusna bradikardija; nekontrolisana kongestivna srčana insuficijencija; kardiogeni šok; anestezija koja stvara depresiju miokarda; netretirani feohromocitom; hipotenzija (osim zbog aritmije); Raynaud-ov fenomen i ozbiljni poremećaji periferne cirkulacije; hronična opstruktivna bolest dišnih puteva ili bronhijalna astma u anamnezi; preosjetljivost na bilo koju komponentu formulacije; metabolička acidoza; zatajenje bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Nagli prekid terapije: kod pacijenata kojima su povučeni beta-blokatori iz terapije, uočava se preosjetljivost na kateholamine. Povremeni slučajevi pogoršanja angine pectoris, aritmije i, u nekim slučajevima, infarkt miokarda zabilježeni su nakon naglog prekida terapije beta-blokatorima. Pacijente treba pažljivo nadgledati kada prekidaju hronično uzimanje Darob mite, posebno one s ishemijskom bolešću srca. Ako je moguće, dozu treba postepeno smanjivati u periodu od jedne do dvije sedmice. Budući da je bolest koronarnih arterija česta i može biti neprepoznata kod pacijenata koji primaju Darob mite, nagli prekid liječenja kod pacijenata s aritmijama može razotkriti latentnu koronarnu insuficijenciju. Pored toga, može se razviti hipertenzija.

Proaritmija: Najopasniji neželjeni efekat antiaritmika klase I i klase III (poput sotalola) je pogoršanje postojećih ili izazivanje novih aritmija. Lijekovi koji produžuju QT-interval mogu uzrokovati Torsades de pointes, polimorfnu ventrikularnu tahikardiju povezanu s produženjem QT-intervalu. Dosadašnja iskustva pokazuju da je rizik od Torsades de pointes povezan sa produženjem QT-intervalu, smanjenjem broja otkucaja srca, smanjenjem koncentracije kalija i magnezija u serumu, povećanim plazma koncentracijama sotalola, i uz istovremenu upotrebu sotalola i drugih lijekova koji su imali

poveznicu s Torsades de pointes (vidjeti dio 4.5). Žene mogu imati povećan rizik od razvoja Torsades de pointes.

Incidenca Torsades de pointes ovisi o dozi. Torsades de pointes se obično javlja u roku od 7 dana od početka terapije ili povećanja doze i može preći u ventrikularnu fibrilaciju.

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa trajnim VT/VF učestalost ozbiljne proaritmije (Torsades de pointes ili nova održana VT/VF) bila je <2% u dozama do 320 mg. Incidenca se više nego udvostručila kod većih doza.

Ostali faktori rizika za Torsades de pointes bili su prekomjerno produženje QT_C i historija kardiomegalije ili kongestivnog zatajenja srca. Pacijenti s trajnom ventrikularnom tahikardijom i kongestivnom srčanom insuficijencijom u anamnezi imaju najveći rizik od ozbiljne proaritmije (7%).

Proaritmički događaji mogu se očekivati ne samo na početku terapije, već i pri svakom povećanju doze. Započinjanje terapije sa 80 mg s postupnim titriranjem doze prema gore smanjuje rizik od proaritmije. Kod pacijenata koji već primaju Darob mite, isti treba koristiti s oprezom ako QT_C prelazi 500 msec dok je na terapiji, a ozbiljno treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije kada QT_C-interval prelazi 550 msec. Zbog višestrukih faktora rizika povezanih s Torsades de pointes, međutim, treba biti oprezan bez obzira na QT_C-interval.

Poremećaji elektrolita. Darob mite se ne smije primjenjivati kod pacijenata s hipokalijemijom ili hipomagnezjemijom prije korekcije neravnoteže; ovi uslovi mogu povećati stepen produženja QT intervala i povećati potencijal za Torsades de pointes. Posebnu pažnju treba posvetiti ravnoteži elektrolita i acidobaznoj ravnoteži kod pacijenata koji imaju tešku ili dugotrajnu dijareju ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lijekove koji smanjuju nivo magnezija i/ili kalija.

Kongestivna srčana insuficijencija. beta-blokada može dodatno smanjiti kontraktilnost miokarda i precipitirati ozbiljnije zatajenje srca. Savjetuje se oprez kod započinjanja terapije kod pacijenata s disfunkcijom lijeve komore kontrolisane terapijom (tj. ACE inhibitori, diuretici, digitalis itd.); prikladna je niska početna doza i pažljivo titriranje doze.

Nedavni IM. kod bolesnika nakon infarkta s oštećenom funkcijom lijeve komore moraju se uzeti u obzir rizici i koristi primjene sotalola. Pažljivo praćenje i titracija doze su kritični tokom započinjanja i praćenja terapije. Neželjeni rezultati kliničkih ispitivanja koji uključuju antiaritmike (tj. prividni porast smrtnosti) sugerišu da se Darob mite treba izbjegavati kod pacijenata s frakcijama izbacivanja lijeve komore ≤40% bez ozbiljnih ventrikularnih aritmija.

Elektrokardiografske promjene. prekomjerno produženje QT-intervala, > 500 msec, može biti znak toksičnosti i treba ga izbjegavati (vidjeti dio *Proaritmije*). Sinusna bradikardija je vrlo često uočena kod pacijenata s aritmijom koji su primali sotalol u kliničkim ispitivanjima. Bradikardija povećava rizik od Torsades de pointes. Pauza sinusa, zaustavljanje sinusa i disfunkcija sinusnih čvorova javljaju se kod manje od 1% pacijenata. Incidenca AV bloka 2. ili 3. stepena je približno 1%.

Anafilaksa. pacijenti s anamnezom anafilaktičke reakcije na razne alergene mogu imati ozbiljniju reakciju na ponovljeno uzimaju beta-blokatora. Takvi pacijenti mogu ne reagirati na uobičajene doze adrenalina koji se koriste za liječenje alergijske reakcije.

Anestezija. kao i kod ostalih beta-blokatora, Darob mite treba koristiti s oprezom kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji i zajedno s anestheticima koji uzrokuju depresiju miokarda, poput ciklopropana ili trihloretilena.

Dijabetes melitus. Darob mite treba koristiti s oprezom kod pacijenata s dijabetesom (posebno labilnim dijabetesom) ili u anamnezi epizoda spontane hipoglikemije, jer beta-blokada može prikriti neke važne znakove početka akutne hipoglikemije, npr. tahikardija.

Tirotoksikoza. beta-blokada može prikriti određene kliničke znakove hipertireoze (npr. tahikardija). Pacijentima kod kojih se sumnja da imaju tireotoksikozu treba pažljivo upravljati kako bi se izbjeglo naglo prekidanje beta-blokade, što bi moglo biti praćeno pogoršanjem simptoma hipertireoze, uključujući tireoidnu oluju.

Oštećenje bubrega: budući da se sotalol uglavnom eliminiše putem bubrega, dozu treba prilagoditi pacijentima s bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 4.2).

Psorijaza: lijekovi koji blokiraju beta receptore rijetko pogoršavaju simptome psorijaze vulgaris.

Ovaj proizvod sadrži laktozu, pacijenti s rijetkim nasljednim problemima intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp-ove laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antiaritmici: antiaritmici klase Ia, poput disopiramida, kinidina i prokainamida i drugi antiaritmici klase III, poput amiodarona i bepridila, ne preporučuju se kao istovremena terapija sa Darob mite, jer mogu produžiti refrakciju (vidjeti dio 4.4). Istovremena upotreba drugih beta-blokatora sa Darob mite može rezultirati aditivnim efektima klase II.

Ostali lijekovi koji produžuju QT-interval: Darob mite se mora davati s izuzetnim oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da produžuju QT-interval, kao što su fenotiazini, triciklični antidepresivi, terfenadin i astemizol. Ostali lijekovi koji su povezani s povećanim rizikom za Torsades de pointes uključuju eritromicin IV, halofantrin, pentamidin i kinolonske antibiotike.

Floktafenin: beta-adrenergički blokatori mogu otežati kompenzacijske kardiovaskularne reakcije povezane s hipotenzijom ili šokom koje floktafenin može izazvati.

Lijekovi koji blokiraju kalcijeve kanale: paralelna primjena beta-blokatora i blokatora kalcijevih kanala rezultirala je hipotenzijom, bradikardijom, provodnim defektima i srčanim zatajenjem. Beta-blokatore treba izbjegavati u kombinaciji s kardiodepresivima, blokatorima kalcijevih kanala, kao što su verapamil i diltiazem, zbog aditivnih efekata na atrioventrikularnu provodnost i funkciju komora.

Diuretici koji smanjuju nivo kalija: mogu se javiti hipokalemija ili hipomagneziemija, povećavajući potencijal za Torsade de pointes (vidjeti dio 4.4).

Ostali lijekovi koji smanjuju nivo kalija: Amfotericin B (i.v.), kortikosteroidi (sistemska primjena) i neki laksativi mogu takođe biti povezani s hipokalemijom. Tokom istovremene primjene s Darob mite treba nadzirati i korigovati nivo kalija.

Klonidin: beta-blokatori mogu pojačati povratnu hipertenziju koja se ponekad primećuje nakon prekida uzimanja klonidina; stoga, beta blokator treba polako prekinuti nekoliko dana prije postepenog ukidanja klonidina.

Glikozidi digitalisa: pojedinačne i višestruke doze Darob mite ne utiču značajno na nivo digoksina u serumu. Proaritmijski događaji bili su češći kod pacijenata liječenih sotalolom koji su također primali glikozide digitalisa; međutim, to može biti povezano s prisustvom CHF, poznatog faktora rizika za proaritmiju, kod pacijenata koji primaju glikozide digitalisa. Povezanost glikozida digitalisa sa beta-blokatorima može povećati aurikulo-ventrikularno provođenje.

Sredstva koja smanjuju kateholamine: istovremena upotreba lijekova koji smanjuju kateholamin, kao što su rezerpin, gvanetidin ili alfa metildopa, sa beta-blokatorom može proizvesti prekomjerno smanjenje tona mirovanja simpatičkog nerva. Pacijente treba pažljivo nadzirati zbog postojanja hipotenzije i/ili izražene bradikardije koja može proizvesti sinkopu.

Inzulin i oralni hipoglikemici: može se javiti hiperglikemija, a doziranje antidijabetičkih lijekova može zahtijevati prilagodbu. Beta blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije (tahikardije).

Neuromuskularni blokatori poput tubokurarina: neuromuskularna blokada se produžuje beta blokatorima.

Stimulansi beta-2 receptora: pacijenti kojima su potrebni beta-agonisti obično ne bi trebali primati Darob mite. Međutim, ako je potrebna istovremena terapija, beta-agonisti će se možda morati primijeniti u povećanim dozama.

Interakcija lijek / laboratorijske pretrage: prisustvo sotalola u urinu može rezultirati lažno povišenim nivoom metanefrina u urinu ako se mjeri fotometrijskim metodama. Pacijentima za koje se sumnja da imaju feohromocitom i koji se liječe sotalolom, urin bi se trebao pregledati pomoću HPLC testa s ekstrakcijom u čvrstoj fazi.

4.6 Upotreba tokom trudnoće i dojenja

Trudnoća

Studije na životinjama sa sotalol hidrohloridom nisu pokazale dokaze o teratogenosti ili drugim štetnim efektima na fetus. Iako ne postoje odgovarajuće i dobro kontrolisane studije na trudnicama, pokazalo se da sotalol hidrohlorid prolazi kroz placentu i može se naći u plodnoj vodi. Beta-blokatori smanjuju perfuziju posteljice, što može rezultirati intrauterinom fetalnom smrću, nezrelim i preranim porođima. Pored toga, kod fetusa i novorođenčadi mogu se javiti neželjeni efekti (posebno hipoglikemija i bradikardija). Povećan je rizik od srčanih i plućnih komplikacija kod novorođenčadi u postnatalnom periodu. Stoga se Darob mite treba koristiti u trudnoći samo ako su potencijalne koristi veće od mogućeg rizika za fetus. Novorođenče treba pažljivo nadgledati 48 - 72 sata nakon porođaja ako nije bilo moguće prekinuti majčinu terapiju Darob mite 2-3 dana prije rođenja.

Dojenje

Većina beta-blokatora, posebno lipofilnih jedinjenja, proći će u majčino mlijeko, iako u različitoj mjeri. Stoga se ne preporučuje dojenje tokom primjene ovih spojeva.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema dostupnih podataka, ali treba uzeti u obzir povremene pojave nuspojave poput vrtoglavice i umora (vidjeti dio 4.8. Nuspojave).

4.8 Nuspojave

Darob mite se dobro podnosi od strane većine pacijenata, a najčešće nuspojave se javljaju zbog efekata blokiranja beta receptora. Nuspojave su generalno prolazne i rijetko zahtijevaju da terapija bude prekinuta. To uključuje dispneju, umor, vrtoglavicu, glavobolju, vrućicu, prekomjernu bradikardiju i/ili hipotenziju. Ove nuspojave obično nestanu kada se smanji doza. Glavne nuspojave su posljedica proaritmija, uključujući Torsades de pointes (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave se procjenjuju na osnovu sljedećih učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $<1/10$); neuobičajeno ($\geq 1 / 1.000$, $<1/100$); rijetko ($\geq 1/10 000$, $<1/1 000$); vrlo rijetko ($<1/10 000$), uključujući izolirane izvještaje.

Sljedeće nuspojave se smatraju povezane s terapijom Darob mite:

Sistem organa	Česte
<i>Srčani poremećaji</i>	Bradikardija Dispneja Bol u prsima Palpitacije Edem Abnormalnosti na elektrokardiogramu Hipotenzija Aritmija Sinkopa Presinkopa Srčana insuficijencija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Osip
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Mučnina Povraćanje Dijareja Dispepsija Bolovi u truhu Nadimanje
<i>Poremećaji mišićno - koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Grčevi u mišićima
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja

	Vrtoglavica Umor Astenija Vrtoglavica Parestezija Disgeuzija
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	Poremećaj spavanja Promjene raspoloženja Depresija Anksioznost
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Seksualna disfunkcija
<i>Poremećaji oka</i>	Poremećaji vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Oštećenje sluha
<i>Opći poremećaji i uslovi na mjestu primjene</i>	Pireksija

U kliničkim ispitivanjima, 3256 pacijenata sa srčanim aritmijama (1363 s trajnom ventrikularnom tahikardijom) primalo je oralno Darob mite, od kojih je 2451 primalo lijek najmanje dvije sedmice. Najznačajnije nuspojave bili su Torsade de pointes i druge ozbiljne nove ventrikularne aritmije (vidjeti dio 4.4), koje su se javljale u sljedećim stopama:

Populacija pacijenata	VT/VF (n=1,363)	NSVT/PVC (n=946)	SVA (n=947)
Torsade de Pointes	4.1%	1.0%	1.4%
Održana VT/VF	1.2%	0.7%	0.3%

VT = ventrikularna tahikardija; VF = ventrikularna fibrilacija; NSVT = nestalna ventrikularna tahikardija; PVC = preuranjena kontrakcija komore; SVA = supraventrikularna aritmija.

Sve u svemu, prekid liječenja uslijed neprihvatljivih nuspojava bio je potreban kod 18% svih pacijenata u ispitivanjima srčane aritmije. Najčešći neželjeni događaji koji su doveli do prekida liječenja Darob mite navedeni su u donjoj tablici:

- umor	4%
- bradikardija (<50 otkucaja u minuti)	3%
- dispneja	3%
- proaritmija	2%
- astenija	2%
- vrtoglavica	2%

Hladni i cijanotični ekstremiteti, Raynaud-ov fenomen, porast postojeće intermitentne klaudikacije i suhe oči uočeni su u kombinaciji sa drugim beta-blokatorima.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka:

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Namjerno ili slučajno predoziranje s Darob mite rijetko je rezultiralo smrću. Hemodijaliza rezultira velikim smanjenjem nivoa sotalola u plazmi.

Simptomi i liječenje predoziranja: Najčešći znakovi koji se očekuju su bradikardija, kongestivno zatajenje srca, hipotenzija, bronhospazam i hipoglikemija. U slučajevima teškog namjernog predoziranja (2-16 g) s Darob mite, zabilježeni su sljedeći klinički nalazi: hipotenzija, bradikardija, produženje QT-intervalu, prerani ventrikularni kompleksi, ventrikularna tahikardija, Torsades de pointes.

Ukoliko dođe do predoziranja, terapiju Darob mite treba prekinuti i pažljivo nadzirati pacijenta. Pored toga, ako je potrebno, predlažu se sljedeće terapijske mjere:

Bradikardija: Atropin (0,5 do 2 mg IV), drugi antiholinergički lijek, beta-adrenergički agonist (izoprenalin, 5 mikrograma u minuti, do 25 mikrograma, sporo ubrizgavanjem IV) ili transvenozna srčana stimulacija.

Blokada srca (drugi i treći stepen): Transvenozna srčana stimulacija.

Hipotenzija: Adrenalin, prije nego izoprenalin ili noradrenalin, može biti koristan, ovisno o ostalim faktorima.

Bronhospazam: Aminofilin ili aerosolni stimulator beta-2-receptora.

Torsades de pointes: DC kardioverzija, transvenozna srčana stimulacija, adrenalin i/ili magnezij sulfat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Beta blokator, neselektivni
ATC-šifra: C07AA07

D, L-sotalol je neselektivno hidrofилno sredstvo za blokiranje β -adrenergičkih receptora, bez vlastite simpatomimetičke aktivnosti ili aktivnosti stabilizacije membrane.

Darob mite ima i antiaritmijaska djelovanja, kako blokadu beta-adrenoreceptora (Vaughan Williams klasa II), tako i produženje trajanja srčanog akcionog potencijala (Vaughan Williams klasa III). Sotalol nema poznat efekat na brzinu uzlaznog udara, a samim tim ni na fazu depolarizacije.

Sotalol uniformno produžava trajanje akcionog potencijala u srčanim tkivima odlaganjem faze repolarizacije. Njegovi glavni efekti su produženje efektivnih refraktarnih perioda atrijalnog, ventrikularnog i pomoćnog puta.

Svojstva klase II i III mogu se odraziti na površinskom elektrokardiogramu produživanjem intervala PR, QT i QTc (QT korigovan za brzinu otkucaja srca), bez značajnih promjena u trajanju QRS.

D- i L-izomeri sotalola imaju slična antiaritmijaska djelovanja klase III, dok je L-izomer odgovoran za gotovo sve aktivnosti beta-blokade. Iako se značajna beta-blokada može pojaviti pri oralnim dozama od samo 25 mg, efekti klase III obično se primjećuju kod dnevnih doza većih od 160 mg.

Njegova aktivnost beta-adrenergičkog blokiranja uzrokuje smanjenje brzine otkucaja srca (negativni hronotropni efekat) i ograničeno smanjenje sile kontrakcije (negativni inotropni efekat). Ove srčane promjene smanjuju potrošnju kiseonika u miokardu i rad srca. Kao i ostali β -blokatori, i sotalol inhibira oslobađanje renina. Renin-supresivni efekat sotalola značajan je i u mirovanju i tokom vježbanja. Poput ostalih beta adrenergičnih blokatora, Darob mite proizvodi postupno, ali značajno smanjenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska kod hipertenzivnih pacijenata. Dvadesetčetverosatna kontrola krvnog pritiska održava se kako u ležećem, tako i u uspravnom položaju, jednom dnevnom dozom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost oralno primjenjenog sotalola je gotovo potpuna (veća od 90%). Nakon oralne primjene, vršni nivoi dostižu se za 2,5 do 4 sata, a ravnotežni nivoi u plazmi postižu se za 2-3 dana. Apsorpcija se smanjuje za približno 20% kada se daje uz standardni obrok, u poređenju s uslovima posta. U rasponu doza 40-640 mg/dan Darob mite prikazuje proporcionalnost doze s obzirom na nivo u plazmi. Raspodjela se događa u centralnom (plazmi) i perifernom odjeljku, s poluvremenom eliminacije od 10-20 sati. Sotalol se ne veže za proteine plazme i ne metabolizira. Postoji vrlo mala individualna varijabilnost u nivoima sotalola u plazmi. Sotalol slabo prelazi krvno-moždanu barijeru, s koncentracijom u cerebrospinalnoj tečnosti samo 10% od one u plazmi. Primarni put eliminacije je izlučivanje putem bubrega. Otprilike 80 do 90% doze izlučuje se nepromijenjeno urinom, dok se ostatak izlučuje fecesom. Niže doze su neophodne u uslovima bubrežnog oštećenja (vidjeti odjeljak 4.2). Starost ne mijenja značajno farmakokinetiku, iako oštećena bubrežna funkcija kod gerijatrijskih bolesnika može smanjiti brzinu izlučivanja, što rezultira povećanom akumulacijom lijeka.

5.3 Preklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dodatnih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrij-karboksimetil škrob (tip A), visoko dispergovani silicij dioksid, hiproloza, laktoza monohidrat, magnezij stearat, kukuruzni škrob.

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilnosti dosad nisu poznate.

6.3 Rok trajanja

Rok trajanja iznosi 3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Čuvari na temperaturi do 25°C.

Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka trajanja označenog na pakovanju.

6.5 Sastav i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Kutija s 50 (5x10) tableta u PVC/Al blister pakovanju.

6.6. Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Preostalu količinu lijeka potrebno je zbrinuti u skladu sa propisima o zbrinjavanju opasnog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Proizvođač (administrativno sjedište)

BGP Products Operations GmbH

Turmstrasse 24, 6312 Steinhausen, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka

McDermott Laboratories Ltd.

T/A Gerard Laboratories

T/A Mylan Dublin

Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate

Grange Road

Dablin 13
Irska

i

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.,
Komárom, 2900
Mađarska

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Viatris BH d.o.o.
Kolodvorska 12/3
71 000 Sarajevo, BiH

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG
LIJEKA U PROMET**

DAROB MITE, 80 mg tableta 04-07.3-2-2268/20 od 04.02.2021.

**Odobreno 9
ALMBIH
18.11.2021.**