

## **COMPOSITION:**

1-Each tablet of SOTALOL 80 contains: Sotalol hydrochloride 80mg.

2-Each tablet of SOTALOL 120 contains: Sotalol hydrochloride 120mg.

3-Each tablet of SOTALOL 160 contains: sotalol hydrochloride 160mg.

## **MECHANISM OF ACTION:**

The Pharmacotherapeutic group of Sotalol hydrochloride is non-selective beta blocking agents; It is a non-selective hydrophilic  $\beta$ -adrenergic receptor-blocking agent, devoid of intrinsic sympathomimetic activity or membrane stabilizing activity. Sotalol hydrochloride has both beta-adrenoreceptor blocking (Vaughan Williams Class II) and cardiac action potential duration prolongation (Vaughan Williams Class III) antiarrhythmic properties. Sotalol hydrochloride has no known effect on the upstroke velocity and therefore no effect on the depolarisation phase. Sotalol hydrochloride uniformly prolongs the action potential duration in cardiac tissues by delaying the repolarisation phase. Its major effects are prolongation of the atrial, ventricular and accessory pathway effective refractory periods. Its  $\beta$ -adrenergic blocking activity causes a reduction in heart rate (negative chronotropic effect) and a limited reduction in the force of contraction (negative inotropic effect). These cardiac changes reduce myocardial oxygen consumption and cardiac work. Like other  $\beta$ -blockers, sotalol inhibits renin release. The renin-suppressive effect of sotalol is significant both at rest and during exercise. Like other beta adrenergic blocking agents, sotalol produces a gradual but significant reduction in both systolic and diastolic blood pressures in hypertensive patients.

## **PHARMACOKINETICS:**

The bioavailability of oral Sotalol hydrochloride is essentially complete (greater than 90%). After oral administration, peak levels are reached in 2.5 to 4 hours, and steady-state plasma levels are attained within 2-3 days. The absorption is reduced by approximately 20% when administered with a standard meal, in comparison to fasting conditions. Over the dosage range, 40-640 mg/day Sotalol hydrochloride displays dose proportionality with respect to plasma levels. Distribution occurs to a central (plasma) and a peripheral compartment, with an elimination half-life of 10-20 hours. Sotalol hydrochloride does not bind to plasma proteins and is not metabolised. There is very little inter-subject variability in plasma levels. Sotalol hydrochloride crosses the blood-brain barrier poorly, with cerebrospinal fluid concentrations only 10% of those in plasma. The primary route of elimination is renal excretion. Approximately 80 to 90% of a dose is excreted unchanged in the urine, while the remainder is excreted in the faeces.

## **INDICATIONS AND USAGE:**

### ***Therapeutic indications***

Sotalol hydrochloride Tablets are indicated for:

1. Ventriculararrhythmias:

- Treatment of life-threatening ventriculartachyarrhythmias;
- Treatment of symptomatic non-sustained ventriculartachyarrhythmias

2. Supraventriculararrhythmias:

- Prophylaxis of paroxysmal atrial tachycardia, paroxysmal atrial fibrillation, paroxysmal A-V nodal re-entrant tachycardia, paroxysmal A-V re-entrant tachycardia using accessory pathways, and paroxysmal supraventricular tachycardia after cardiacsurgery;
- Maintenance of normal sinus rhythm following conversion of atrial fibrillation or atrialflutter

## **POSODOGY AND METHOD OFADMINISTRATION:**

### **Posology**

As with other antiarrhythmic agents, it is recommended that Sotalol hydrochloride 40mg Tablets be initiated and doses increased in a facility capable of monitoring and assessing cardiac rhythm. The dosage must be individualized and based on the patient's response. Proarrhythmic events can occur not only at initiation of therapy, but also with each upward dosage adjustment.

In view of its  $\beta$ -adrenergic blocking properties, treatment with Sotalol hydrochloride Tablets should not be discontinued suddenly, especially in patients with ischaemic heart disease (angina pectoris, prior acute myocardial infarction) or hypertension, to prevent exacerbation of the disease.

The initiation of treatment or changes in dosage with Sotalol hydrochloride should follow an appropriate medical evaluation including ECG control with measurement of the corrected QT interval, and assessment of renal function, electrolyte balance and concomitant medications.

### **Method of administration**

The following dosing schedule can be recommended:

The initial dose is 80 mg, administered either singly or as two divided doses.

Oral dosage of Sotalol hydrochloride should be adjusted gradually allowing 2–3 days between dosing increments in order to attain steady-state, and to allow monitoring of QT intervals. Most patients respond to a daily dose of 160 to 320 mg administered in two divided doses at approximately 12 hour intervals. Some patients with life-threatening refractory ventricular arrhythmias may require doses as high as 480 – 640 mg/day. These doses should be used under specialist supervision and should only be prescribed when the potential benefit outweighs the increased risk of adverse events, particularly proarrhythmias.

### ***Paediatric population***

There is no relevant use of Sotalol hydrochloride in the paediatric population.

### **Dosage in renally impaired patients**

Because Sotalol hydrochloride is excreted mainly in urine, the dosage should be reduced when the creatinine clearance is less than 60 ml/min according to the following table:

#### ***Adjusted doses Creatinine clearance (ml/min)***

>60	Recommended Dose
30–60	$\frac{1}{2}$ recommended Dose
10–30	$\frac{1}{4}$ recommended Dose
<10	Avoid Sotalol hydrochloride

The creatinine clearance can be estimated from serum creatinine by the Cockcroft and Gault formula:

Men:  $\frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}}$

Women: idem  $\times 0.85$

When serum creatinine is given in  $\mu\text{mol/l}$ , divide the value by 88.4 (1mg/dl = 88.4  $\mu\text{mol/l}$ ).

### **Dosage in hepatically impaired patients**

No dosage adjustment is required in hepatically impaired patients because it is not subject to first pass metabolism.

## **CONTRAINDICATIONS:**

Sotalol hydrochloride should not be used where there is evidence:

- sick sinus syndrome
- second and third degree AV heart block unless a functioning pacemaker is present
- congenital or acquired long QT syndromes
- torsades de pointes
- symptomatic sinus bradycardia
- uncontrolled congestive heart failure
- cardiogenic shock
- anaesthesia that produces myocardial depression
- untreated pheochromocytoma
- hypotension (except due to arrhythmia)
- Raynaud's phenomenon and severe peripheral circulatory disturbances
- history of chronic obstructive airway disease or bronchial asthma
- Hypersensitivity to Sotalol hydrochloride, other beta-blockers or any of the excipients in the formulation.
- metabolic acidosis
- Renal failure (creatinine clearance < 10ml/min).

## **ADVERSE EFFECTS:**

**Common  $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$**

### **Cardiovascular disorders**

Common: Bradycardia, dyspnoea, chest pain, palpitations, oedema, ECG abnormalities, hypotension, arrhythmia, syncope, heart failure, presyncope

### **Skin and subcutaneous tissue disorders**

Common: Rash

### **Gastro-intestinal disorders**

Common: Nausea, vomiting, diarrhoea, dyspepsia, abdominal pain, flatulence

### **Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders**

Common: Muscle spasms

### **Nervous system disorders**

Common: Fatigue, dizziness, asthenia, light-headedness, headache, paraesthesia, dysgeusia

### **Psychiatric disorders**

Common: Sleep disorder, mood altered, depression, anxiety

### **Reproductive system and breast disorders**

Common: Sexual dysfunction

### **Eye disorders**

Common: Visual disturbances

### **Ear and labyrinth disorders**

Common: Hearing disturbances

### **General disorders and administration site conditions**

Common: Pyrexia

The most common adverse events leading to discontinuation of Sotalol hydrochloride are listed in the table below:

Fatigue
Bradycardia (<50 bpm)
Dyspnoea
Proarrhythmia
Asthenia
Dizziness

Cold and cyanotic extremities, Raynaud's phenomenon, increase in existing intermittent claudication and dry eyes have been seen in association with other beta-blockers.

### **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE:**

Pay special attention to the following:

- **Abrupt Withdrawal**

Hypersensitivity to catecholamines is observed in patients withdrawn from beta-blocker therapy. Occasional cases of exacerbation of angina pectoris, arrhythmias, and in some cases, myocardial infarction, has been reported after abrupt discontinuation of the treatment.

- **Proarrhythmias**

The most dangerous adverse effect of Class I and Class III antiarrhythmic drugs (such as Sotalol hydrochloride) is the aggravation of pre-existing arrhythmias or the provocation of new arrhythmias. Drugs that prolong the QT-interval may cause torsades de pointes, Females may be at increased risk of developing torsades de pointes.

The incidence of torsades de pointes is dose dependent. Torsades de pointes usually occurs within 7 days of initiating therapy or escalation of the dose and can progress to ventricular fibrillation.

Patients with sustained ventricular tachycardia and a history of congestive heart failure have the highest risk of serious proarrhythmia (7%).

Proarrhythmic events must be anticipated not only on initiating therapy but with every upward dose adjustment. Initiating therapy at 80 mg with gradual upward dose titration thereafter reduces the risk of proarrhythmia.

- **Electrolyte Disturbances**

Sotalol hydrochloride should not be used in patients with hypokalaemia or hypomagnesaemia prior to correction of imbalance; these conditions can exaggerate the degree of QT prolongation, and increase the potential for torsades de pointes. Special attention should be given to electrolyte and acid-base balance in patients experiencing severe or prolonged diarrhoea or patients receiving concomitant magnesium- and/or potassium-depleting drugs.

- **Congestive Heart Failure**

Beta-blockade may further depress myocardial contractility and precipitate more severe heart failure. Caution is advised when initiating therapy in patients with left ventricular dysfunction controlled by therapy (i.e. ACE Inhibitors, diuretics, digitalis, etc); a low initial dose and careful dose titration is appropriate.

- **Recent MI**

With impaired left ventricular function, the risk versus benefit of Sotalol hydrochloride administration must be considered. Careful monitoring and dose titration are critical during initiation and follow-up of therapy. The adverse results of clinical trials involving antiarrhythmic drugs (i.e. apparent increase in mortality) suggest that Sotalol hydrochloride should be avoided in patients with left ventricular ejection fractions  $\leq 40\%$  without serious ventricular arrhythmias.

- **Electrocardiographic Changes**

Excessive prolongation of the QT-interval,  $>500$  msec, can be a sign of toxicity and should be avoided. Sinus bradycardia has been observed very commonly in arrhythmia patients receiving Sotalol hydrochloride in clinical trials.

- **Anaphylaxis**

Patients with a history of anaphylactic reaction to a variety of allergens may have a more severe reaction on repeated challenge while taking beta-blockers. Such patients may be unresponsive to the usual doses of adrenaline used to treat the allergic reaction.

- **Anaesthesia**

As with other beta-blocking agents, Sotalol hydrochloride Tablets should be used with caution in patients undergoing surgery and in association with anaesthetics that cause myocardial depression, such as cyclopropane or trichloroethylene.

- **Diabetes Mellitus**

Sotalol hydrochloride should be used with caution in patients with diabetes (especially labile diabetes) or with a history of episodes of spontaneous hypoglycaemia, since beta-blockade may mask some important signs of the onset of acute hypoglycaemia, e.g. tachycardia.

- **Thyrotoxicosis**

Beta-blockade may mask certain clinical signs of hyperthyroidism (e.g., tachycardia). Patients suspected of developing thyrotoxicosis should be managed carefully to avoid abrupt withdrawal of beta-blockade which might be followed by an exacerbation of symptoms of hyperthyroidism, including thyroid storm.

- **Renal Impairment**

As Sotalol hydrochloride is mainly eliminated via the kidneys the dose should be adjusted in patients with renal impairment.

- **Psoriasis**

Beta-blocking drugs have been reported rarely to exacerbate the symptoms of psoriasis vulgaris.

## **OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS:**

### **Antiarrhythmics**

Class 1a and Class III antiarrhythmic drugs such as Amiodone and Quinidine are not recommended as concomitant therapy with Sotalol hydrochloride, because of their potential to prolong refractoriness. The concomitant use of other beta-blocking agents with Sotalol hydrochloride may result in additive Class II effects.

### ***Other drugs prolonging the QT-interval***

Sotalol hydrochloride 40mg Tablets should be given with extreme caution in conjunction with other drugs known to prolong the QT- interval such as phenothiazines, tricyclic antidepressants, terfenadine and astemizole. Other drugs that have been associated with an increased risk for torsades de pointes include erythromycin IV, halofantrine, pentamidine, and quinolone antibiotics.

### ***Floctafenine***

beta-adrenergic blocking agents may impede the compensatory cardiovascular reactions associated with hypotension or shock that may be induced by Floctafenine.

### ***Calcium channel blocking drugs***

Concurrent administration of beta-blocking agents and calcium channel blockers has resulted in hypotension, bradycardia, conduction defects, and cardiac failure. Beta-blockers should be avoided in combination with cardiodepressant calcium-channel blockers such as verapamil and diltiazem because of the additive effects on atrioventricular conduction, and ventricular function.

### ***Potassium-Depleting Diuretics***

Hypokalaemia or hypomagnesaemia may occur, increasing the potential for torsade de pointes.

### ***Other potassium-depleting drugs***

Amphotericin B (IV route), corticosteroids (systemic administration), and some laxatives may also be associated with hypokalaemia; potassium levels should be monitored and corrected appropriately during concomitant administration with Sotalol hydrochloride.

### ***Clonidine***

Beta-blocking drugs may potentiate the rebound hypertension sometimes observed after discontinuation of clonidine; therefore, the beta-blocker should be discontinued slowly several days before the gradual withdrawal of clonidine.

### ***Digitalis glycosides***

Single and multiple doses of Sotalol hydrochloride do not significantly affect serum digoxin levels. But association of digitalis glycosides with beta-blockers may increase auriculo-ventricular conduction time.

### ***Catecholamine-depleting agents***

Concomitant use of catecholamine-depleting drugs, such as reserpine, guanethidine, or alpha methyl dopa, with a beta- blocker may produce an excessive reduction of resting sympathetic nervous tone. Patients should be closely monitored for evidence of hypotension and/or marked bradycardia which may produce syncope.

### ***Insulin and oral hypoglycaemics***

Hyperglycaemia may occur, and the dosage of antidiabetic drugs may require adjustment. Symptoms of hypoglycaemia (tachycardia) may be masked by beta-blocking agents

### ***Neuromuscular blocking agents like Tubocurarin***

The neuromuscular blockade is prolonged by beta-blocking agents

### ***Beta-2-receptor stimulants***

Patients in need of beta-agonists should not normally receive Sotalol hydrochloride. However, if concomitant therapy is necessary beta- agonists may have to be administered in increased dosages.

### ***Drug/Laboratory interaction***

The presence of Sotalol hydrochloride in the urine may result in falsely elevated levels of urinary metanephrine when measured by photometric methods.

### **Pregnancy and Lactation:**

#### ***Pregnancy***

Animal studies with sotalol hydrochloride have shown no evidence of teratogenicity or other harmful effects on the foetus. Although there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, sotalol hydrochloride has been shown to cross the placenta and is found in amniotic fluid. Beta-blockers reduce placental perfusion, which may result in intrauterine foetal death, immature and premature deliveries. In addition, adverse effects (especially hypoglycaemia and bradycardia) may occur in foetus and neonate. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the postnatal period. Therefore, Sotalol hydrochloride should be used in pregnancy only if the potential benefits outweigh the possible risk to the foetus. The neonate should be monitored very carefully for 48 – 72 hours after delivery if it was not possible to interrupt maternal therapy with Sotalol hydrochloride 2–3 days before the birthdate.

#### ***Lactation***

Most beta-blockers, particularly lipophilic compounds, will pass into breast milk although to a variable extent. Breast feeding is therefore not recommended during administration of these compounds.

### **Overdose:**

Intentional or accidental over-dosage with Sotalol hydrochloride has rarely resulted in death. Haemodialysis results in a large reduction of plasma levels of Sotalol hydrochloride.

Symptoms and treatment of over-dosage: The most common signs to be expected are bradycardia, congestive heart failure, hypotension, bronchospasm and hypoglycaemia. In cases of massive intentional over-dosage (2–16 g) of Sotalol hydrochloride the following clinical findings were seen: hypotension, bradycardia, prolongation of QT-interval, premature ventricular complexes, ventricular tachycardia, torsades de pointes.

If overdosage occurs, therapy with SOTALOL HYDRCHLORIDE should be discontinued and the patient observed closely. In addition, if required, the following therapeutic measures are suggested:

#### ***Bradycardia***

Atropine (0.5 to 2 mg IV), another anticholinergic drug, a beta-adrenergic agonist (isoprenaline, 5 micrograms per minute, up to 25 micrograms, by slow IV injection) or transvenous cardiac pacing

#### ***Heart Block (second and third degree) Transvenous cardiac pacing Hypotension***

Adrenaline rather than isoprenaline or noradrenaline may be useful, depending on associated factors

#### ***Bronchospasm***

Aminophylline or aerosol beta-2-receptor stimulant

#### ***Torsades de pointes***

DC cardioversion, transvenous cardiac pacing, adrenaline, and/or magnesium sulphate.

**STORAGE:** Store at temperature below 30°C.

### **PACKAGING:**

- 1– A pack containing 20 tablets of SOTALOL 80.
- 2– A pack containing 20 tablets of SOTALOL 120.
- 3– A pack containing 20 tablets of SOTALOL 160.

## التركيب:

- 1- كل مضغوطة سوتالول 80 تحتوي على سوتالول هيدروكلورايد 80 ملغ.
- 2- كل مضغوطة سوتالول 120 تحتوي على سوتالول هيدروكلورايد 120 ملغ.
- 3- كل مضغوطة سوتالول 160 تحتوي على سوتالول هيدروكلورايد 160 ملغ.

## آلية التأثير:

تُعرف المجموعة الدوائية العلاجية لسوتالول هيدروكلورايد بمجموعة الأدوية الحاصرة غير الانتقائية لمستقبلات بيتا الأدرينالية، وهو دواء حاصر غير انتقائي لمستقبلات بيتا الأدرينالية محبب للماء، ويخلو من النشاط المقلد للودي الذاتي أو من نشاط يؤثر في استقرار الغشاء. يمتلك سوتالول هيدروكلورايد الخصائص الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينالية (تصنيف فاوغانويليامز الصنف الثاني)، وخصائص إطالة مدة جهد الفعل القلبي (تصنيف فاوغانويليامز الصنف الثالث) المضادة لاضطراب النظم القلبي، على حد سواء. ليس لسوتالول هيدروكلورايد تأثير معروف على سرعة شوط الصعود وبالتالي فليس له أي تأثير على مرحلة إزالة الاستقطاب. يطيل سوتالول هيدروكلورايد مدة جهد الفعل في الأنسجة القلبية على وتيرة واحدة عن طريق تأخير مرحلة عودة الاستقطاب. وتتمثل تأثيراته الرئيسية في إطالة أمد فترات دور الحران الفعال للسبيل الإضافي وأمد الفترات البطيئة والأذينية. يؤدي نشاطه الحاصر لمستقبلات بيتا الأدرينالية إلى انخفاض في معدل ضربات القلب (تأثير معاكس على الميقاتية)، وإلى انخفاض محدود في شدة الانقباض (تأثير معاكس على التقلص العضلي). تقلل هذه التغييرات القلبية من استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين ومن العمل القلبي. كغيره من حاصرات مستقبلات بيتا، يثبط السوتالول من تحرر الرينين. لتأثير السوتالول الكابت للرئينين أهميته عند الراحة وأثناء ممارسة التمارين على حد سواء. يؤدي السوتالول إلى التخفيض التدريجي في كل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي عند مرضى ارتفاع ضغط الدم، مثل حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية الأخرى، لكن تأثيره أكبر منها.

## الجرعات الدوائية:

يكون التوفر الحيوي لسوتالول هيدروكلورايد الفموي تائماً أساساً (أكثر من 90٪). فبعد تناوله عن طريق الفم، يصل إلى مستويات الذروة في البلازما في غضون 2.5 إلى 4 ساعات، ويحقق حالة استقرار لمستوياته في غضون 2-3 أيام. ينقص الامتصاص بمقدار 20٪ تقريباً عند تناوله مع الوجبة العادية، مقارنة مع حالات تناوله على الريق. يُظهر سوتالول هيدروكلورايد ضمن نطاق الجرعات التي تتراوح من 40-640 ملغ/اليوم، تناسب الجرعة فيما يتعلق بمستوياته في البلازما. يجري التوزيع إلى الحيز المركزي (البلازما)، والحيز المحيطي، مع تراوح العمر النصفى للإطراح من 10-20 ساعة. ولا يرتبط سوتالول هيدروكلورايد ببروتينات البلازما ولا يُستقلب. هناك القليل جداً من التباين في مستويات البلازما بين الأشخاص. يعبر سوتالول هيدروكلورايد الحائل الدموي الدماغ على نحو ضعيف، ويصل تركيزه في السائل الدماغي الشوكي إلى 10٪ فقط من تركيزه في البلازما. الطريق الرئيسي لإطراحه هو الإفراغ الكلوي. يُطرح 80-90٪ من الجرعة تقريباً دون تغيير مع البول، بينما يُطرح الباقي مع البراز.

## الاستخدامات ودواعي الاستخدام:

يوصى باستخدام أقراص مضغوطات سوتالول هيدروكلورايد لمعالجة ما يلي:

### 3. اضطرابات النظم البطينية:

- معالجة اضطرابات النظم التسرع البطينية (حالات تسرع القلب البطيني) المهددة للحياة.
- معالجة اضطرابات النظم التسرع البطينية (حالات تسرع القلب البطيني) العرضية غير المستدامة.

### 4. اضطرابات النظم فوق البطينية:

- الوقاية من اضطراب النظم الأذيني-الانتيابي، والرجفان الأذيني-الانتيابي، واضطراب النظم الانتيابي بعودة الدخول إلى العقدة الأذينية البطينية، واضطراب النظم الانتيابي بعودة الدخول إلى العقدة الأذينية البطينية باستخدام المسارات الإضافية، واضطراب النظم الانتيابي فوق البطيني التالي لجراحة القلب.
- المحافظة على النظم الجيبي الطبيعي وصيانه بعد انقلاب الرجفان الأذيني أو الزفرة الأذينية.

## الجرعات وطريقة تناول الدواء:

### الجرعات

كما هو الحال بالنسبة للأدوية الأخرى المضادة لاضطراب النظم، فمن المستحسن البدء بجرعة أقراص سوتالول هيدروكلورايد 40 ملغ، وزيادة الجرعات تدريجياً في مرفق صحي يمكن فيه مراقبة النظم القلبي وتقييمه. يجب أن تُقدّر الجرعات لكل مريض فردياً وبناءً على استجابته. ولا يقتصر احتمال وقوع أحداث اضطراب النظم المحرّض عند بدء العلاج فقط، بل يُحتمل مع كل تعديل تصاعدي للجرعات أيضاً.

ونظراً لخصائص سوتالول هيدروكلورايد الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينالية، فينبغي عدم إيقاف المعالجة بأقراص سوتالول هيدروكلورايد بشكل مفاجئ، لاسيما عند المرضى الذين يعانون من مرض نقص تروية القلب (الدخلة الصدرية، احتشاء حاد سابق في العضلة القلبية)، أو من ارتفاع ضغط الدم، لتجنب تفاقم المرض.

ويجب عند بدء المعالجة بدواء سوتا كارد، أو عند تعديل جرعاته، اتباع التقييم التشخيصي المناسب بما في ذلك إجراء تخطيط القلب الكهربائي مع قياس تصحيح فترة كيو تي، وتقييم الوظائف الكلوية، وتوازن الكهارل، والأدوية المصاحبة.

## طريقة تناول الدواء:

فيما يلي جدول مواعيد الجرعات الذي يوصى بالتبّاعه:

الجرعة الأولى هي 80 ملغ، وتُؤخذ إمّا بأكملها أو مقسّمةً على جرعتين اثنتين.

ينبغي تعديل الجرعة الفمويّة من سوتالول هيدروكلورايد تدريجيّاً بترك فاصلٍ زمنيٍّ من 2-3 أيام بين زيادات الجرعات من أجل تحقيق حالة استقرار، والتمكّن من مراقبة فترات كيو تي. يستجيب معظم المرضى لجرعةٍ يوميّةٍ تتراوح من 160 إلى 320 ملغ تؤخذ مقسّمةً على جرعتين اثنتين يفصل بينهما 12 ساعة تقريباً. قد يحتاج بعض المرضى الذين يعانون من اضطرابات النّظم البطينيّة المهلّدة للحياة والمعّدة على العلاج إلى جرعاتٍ تصل بين 480-640 ملغ/يوم. وينبغي استخدام هذه الجرعات تحت إشراف الاختصاصي، ويجب ألا توصف إلا عندما تفوق المنفعة المرجّوة مدى خطورة حدوث الأحداث السلبية فقط، وخاصّةً اضطراب النّظم المخعّض.

## فئة المرضى الأطفال

لا يوجد أيّ استخدامٍ مناسبٍ لدواء سوتالول هيدروكلورايد في عداد الأطفال.

## الجرعات عند مرضى القصور الكلويّ

بما أنّ دواء سوتالول هيدروكلورايد يُطرح مع البول بشكلٍ رئيسيّ، فيجب أن تُخفّض الجرعة عندما تقلّ تصفية الكرياتينين عن 60 مل/دقيقة وفقاً للجدول التالي:

### تصفية الكرياتينين (مل/دقيقة) الجرعات المعدّلة

الجرعة الموصى بها	<60
½ الجرعة الموصى بها	30-60
¼ الجرعة الموصى بها	10-30
تجنّب سوتالول هيدروكلورايد	10

يمكن تقدير تصفية الكرياتينين من كرياتينين المصل بواسطة معادلة كوكروفت و غولت:

الرجال:  $(140 - \text{العمر}) \times \text{الوزن (كغ)} / 72 \times \text{كرياتينين مصل الدم (مغ/دل)}$

النساء: مثله  $\times 0.85$

عندما يُقدّر كرياتينين المصل بميكرومول/ليتر، تُقسّم القيمة على 88.4 (1mg/ديسيلتر = 88.4 ميكرومول/ليتر).

## الجرعات عند مرضى القصور الكبديّ

ليس هناك حاجة إلى تعديل الجرعات عند مرضى القصور الكبديّ لأنّ الدواء لا يتعرّض للمرور الاستقلابي النهائي.

### مضادّات الاستطباب وموانع الاستخدام:

ينبغي عدم استخدام دواء سوتالول هيدروكلورايد عند وجود دليل على:

- متلازمة العقدة الجبّية المريضة (متلازمة تباطؤ وتسرع القلب)
- إحصار القلب الأذينيّ البطينيّ من الدرجة الثانية والثالثة، ما لم يكن الجهاز الناظم للقلب الذي يؤدي وظيفته موجوداً
- متلازمات فترات QT الطويلة الخلقيّة أو المكتسبة
- اضطراب تورساد دي بوانت (ضفيرة التواءات)
- بطء القلب الجبّيّ العرضيّ
- فشل القلب الاحتقانيّ غير المضبوط
- الصدمة القلبية المنشأ

- التخدير الذي يُسبب ضعف العضلة القلبية
- ورم القواتم غير المعالج
- انخفاض ضغط الدم (باستثناء الناتج عن عدم اضطراب النظم)
- ظاهرة رينود والاضطرابات الشديدة في الدورة الدموية المحيطية
- سوابق من الإصابة بمرض انسداديّ مُزمن في مجرى التنفّس أو بالربو القصبيّ
- فرط الحساسية لسوتالول هيدروكلورايد، أو غيره من حاصرات مُستقبلات بيتّا أو أيّ من السواغات الموجودة في تركيبة الدواء.
- الحُمّاض الاستقلابيّ
- الفشل الكلويّ (تصفية الكرياتينين >10 مل/دقيقة).

#### التأثيرات غير المرغوب فيها:

شائعة أي  $1/100 \leq$  و  $10/1 \geq$

#### الاضطرابات القلبية الوعائية

شائعة: بطء القلب، وضيق التنفّس، والألم الصدريّ، والخفقان، والوذمة، والتشنّجات في تخطيط القلب الكهربائيّ، وانخفاض ضغط الدم، واضطراب النظم، والإغماء، وفشل القلب، والشعور بالدوار.

#### الاضطرابات الجلدية وفي النسيج تحت الجلديّ

شائعة: الطفح الجلديّ.

#### الاضطرابات المعدية المعوية

شائعة: الغثيان، والتقيؤ، والإسهال، وسوء الهضم، والألم البطنيّ، وتطبّل البطن.

#### الاضطرابات العضلية الهيكلية واضطرابات النّسج الضامة

شائعة: تشنّج العضلات.

#### اضطرابات الجهاز العصبيّ

شائعة: الإرهاق، والدوخة، والوهن، والشعور بالدوار، والصداع، والمذلّ (التنميل، والوخز)، خلل التذوّق.

#### الاضطرابات النفسية

شائعة: اضطراب النوم، وتقلّب المزاج، والاكتئاب، والقلق.

#### اضطرابات الجهاز التناسليّ والثدي

شائعة: سوء الوظيفة الجنسية.

#### الاضطرابات العينية

شائعة: اضطرابات إبصارية.

#### اضطرابات الأذن والتهيه (الأذن الباطنة)

شائعة: اضطرابات السّمع.

#### اضطرابات عامّة وحالات خاصّة بمكان إعطاء الدواء

شائعة: حمّى.

يبين الجدول أدناه أكثر الأحداث السلبية شيوعًا التي تؤدّي إلى إيقاف دواء سوتالول هيدروكلورايد:

الإرهاق
بطء القلب (>50 نبضة في الدقيقة)
عسر التنفّس
اضطراب النّظم المخرّض
الوهن

وقد شوهدت برودة الأطراف وازرقاقها، وظاهرة رينود، وزيادة في العَرَج المتقطع، وجاف العينين عند الترافق مع غيرها من حاصرات بيتّا.

### تحذيرات واحتياطات خاصة للاستخدام:

#### ● الانسحاب المفاجئ

لوحظ فرط الحساسية للكاتيكولامينات عند المرضى الذين توقّفوا عن العلاج بحاصرات بيتّا. لقد دُكر حدوث حالاتٍ عرضيّةٍ من تفاقم الذبحة الصدرية، واضطرابات النّظم، واحتشاء العضلة القلبية في بعض الحالات، بعد التوقّف المفاجئ عن المعالجة.

#### ● اضطراب النّظم المُحرّض

يعتبر التأثير السلبي الأكثر خطورةً للأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي من الفئتين الأولى والثالثة (مثل سوتالول هيدروكلورايد) تفاقم اضطرابات النّظم الموجود مسبقاً أو تحريض اضطرابات جديدة منها. قد تسبّب الأدوية التي تطيل فترة كيو تي حدوث اضطراب تورساد دي بوانت (ضفيرة التواءات)، ويُحتمل أن تكون الإناث أكثر عُرضةً لذلك الخطر.

يتوقّف حدوث اضطراب تورساد دي بوانت (ضفيرة التواءات) على مقدار الجرعة. ويحدث عادةً في غضون 7 أيام من بدء العلاج أو من تصعيد الجرعة، وقد يتطوّر إلى رجفانٍ بُطيني.

يتعرّض المرضى الذين يعانون من اضطراب النّظم البطيني المتواصل، وسبق أن أُصيبوا بفشل القلب الاحتقائيّ للنسبة الأكبر من خطورة الإصابة باضطراب النّظم المُحرّض الخطير بنسبة (7٪).

يجب ألا يقتصر توقّع وقوع أحداث اضطراب النّظم المُحرّض عند بدء العلاج فقط، بل مع كلّ تعديل تصاعديٍّ للجرعات. لكنّ بدء العلاج بجرعة 80 ملغ، ثمّ الرفع التصاعديّ التدريجيّ لمعايرة الجرعة بعد ذلك، يقلّل من خطورة التعرّض لاضطراب النّظم المُحرّض.

#### ● اضطرابات الكهارل

ينبغي عدم استخدام دواء سوتالول هيدروكلورايد عند المرضى الذين يعانون من نقص بوتاسيوم أو مغنيسيوم الدم قبل استعادة التوازن. لأنّ هذه الحالات قد تفاقم من درجة إطالة فترة كيو تي، وتزيد من احتمال التعرّض لاضطراب تورساد دي بوانت (ضفيرة التواءات). وينبغي إيلاء اهتمامٍ خاصٍّ لتوازن الكهارل والتوازن الحمضي القاعديّ، عند المرضى الذين يعانون من الإسهال الشديد أو المزمن، أو عند المرضى الذين يتلقّون الأدوية الملائمة للمغنيسيوم و/أو المستنزفة للبوتاسيوم.

#### ● فشل القلب الاحتقائيّ

قد يُضعف حصار مُستقبلات بيتّا من انقباض العضلة القلبية، ويعبّل بفشلٍ أكثر شدّةً في القلب. ويُنصح بالحذر عند بدء علاج المرضى الذين يعانون من سوء الوظيفة في البطين الأيسر المضبوط بالعلاج (أي بمُنبّطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين، والمدرات، والديجيتال، إلخ)؛ فمن الملائم البدء بجرعةٍ أوليّةٍ منخفضةٍ وتوخّي الحذر في مُعايرة الجرعات.

#### ● الاحتشاء الحديث في العضلة القلبية

عند قصور وظائف البطين الأيسر، يجب أخذ فائدة تناول دواء سوتالول هيدروكلورايد مقابل خطورته بعين الاعتبار. ففي منتهى الأهمية المراقبة الحذرة والمعايرة الدقيقة للجرعة في أثناء بدء العلاج ومُتابعتة. وتشير النتائج السلبية لتجارب سريريّة شملت أدويةً مُضادةً لاضطراب النظم القلبي (حول الزيادة الواضحة في الوفيات) أنّ دواء سوتالول هيدروكلورايد ينبغي تجنّبه عند المرضى الذين يعانون من انخفاض الكسر القذبيّ للبطين الأيسر  $\geq 40\%$  دون وجود اضطرابات خطيرة في النّظم البطيني.

#### ● التغيّرات في مخطط القلب الكهربائيّ

قد تكون الإطالة المبالغ فيها في فترة كيو تي < 500 ميلي ثانية علامةً على السميّة وينبغي تجنّبها. وقد لوحظ ببطء القلب الجيبيّ بشكلٍ شائعٍ جدًّا عند مرضى اضطرابات النّظم الذين يتلقّون سوتالول هيدروكلورايد في التجارب السريرية.

#### ● الصدمة التأقيّة (الحساسية المفرطة)

قد يتعرّض المرضى الذين لديهم سوابق من ردّ الفعل التحسّسيّ التأقيّ لمجموعةٍ مُختلفةٍ من مُسبّبات الحساسية لردّ فعلٍ أكثر حدّةً نتيجة التحديّ المتكرّر عند تناولهم حاصرات مُستقبلات بيتّا. وقد لا يستجيب مثل هؤلاء المرضى للجرعات المعتادة من الأدرينالين التي تُستخدم لمعالجة التفاعل الأرجي.

## ● التخدير

كما هو الحال مع غيره من الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا، يجب توخّي الحذر عند استخدام سوتالول هيدروكلورايد عند المرضى الذين يخضعون للجراحة وبالمشاركة مع عقاقير التخدير التي تسبّب الضعف في العضلة القلبية، مثل سكلوبروبان أو ثلاثي كلورإيثيلين.

## ● الداء السكرى

ينبغي استخدام سوتالول هيدروكلورايد بحذر عند المرضى الذين يعانون من داء السكرى (خصوصًا داء السكرى غير المستقر)، أو ممن لديهم سوابق من الإصابة بنوبات الهبوط العفوي في غلوكوز الدم، بما أنّ حصار مستقبلات بيتا قد يخفي بعض الإشارات المهمة لبدء الانخفاض الحاد في غلوكوز الدم، مثل اضطراب النّظم.

## ● الانسمام الدرقى

قد يخفي حصار مستقبلات بيتا بعض العلامات السريرية لفرط نشاط الغدة الدرقية (مثل، اضطراب النّظم). ينبغي تدبير المرضى الذين يُشتبه بتعرّضهم للانسمام الدرقى بعناية لتجنّب الانسحاب المفاجئ لحاصرات مستقبلات بيتا ما قد يعقبه تفاقم أعراض فرط نشاط الغدة الدرقية، بما في ذلك العاصفة الدرقية.

## ● القصور الكلوي

بما أنّ دواء سوتالول هيدروكلورايد يُطرح بصورة رئيسية عن طريق الكليتين فينبغي تعديل الجرعة عند المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي.

## ● مرض الصدف (الصدفية)

دُكر أن الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا قلّما تؤدي إلى تفاقم أعراض الصدفية الشائعة.

## التداخلات مع منتجات طبية أخرى وغير ذلك من أشكال التداخلات:

### مضادات اضطراب النّظم

لا يُنصح بمضادات اضطراب النظم من الفئتين الأولى والثالثة مثل الأميودارون والكينيدين كعلاجٍ مُصاحبٍ لدواء سوتالول هيدروكلورايد، بسبب قدرتها على إطالة الحران. وقد يؤدي الاستخدام المصاحب للأدوية الأخرى الحاصرة لمستقبلات بيتا مع دواء سوتالول هيدروكلورايد إلى آثارٍ مضافةٍ من التصنيف الثاني.

### أدوية أخرى تُطيل فترة كيو تي

ينبغي توخّي الحذر الشديد عندما ينبغي إعطاء مضغوطات سوتالول هيدروكلورايد بالتزامن مع أدوية أخرى تُعرّف بإطالتها لفترة QT – مثل الفينوثازينات، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة، والتيرفينادين، والأسيتيميزول. والأدوية الأخرى التي ارتبطت مع ارتفاع خطورة حدوث اضطراب تورساد دي بوانت (ضفيرة التواءات) التي تشمل الإريثروميسين الوريدي، والهالوفانترين، والبنتاميدين، والمضادات الحيوية من الكينولونات.

### الفلوكتافينين

قد تعوق الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا ردود الفعل القلبية الوعائية التعويضية المرافقة لانخفاض ضغط الدم أو الصدمة للذين قد يسببهما الفلوكتافينين.

### الأدوية الحاصرة لأقنية الكالسيوم

لقد أدّى الإعطاء المتزامن للأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا والحاصرة لأقنية الكالسيوم إلى انخفاض ضغط الدم، وبطء القلب، وعيوب التوصيل، والفشل القلبي. ينبغي تجنّب استخدام حاصرات مستقبلات بيتا بالاشتراك مع حاصرات قنوات الكالسيوم المبطئة للقلب مثل فيراباميل و ديلتيازيم بسبب الآثار المضافة على التوصيل الأذيني البطيني، والوظيفة البطينية.

### المدرات المُستنزفة للبوتاسيوم

قد يحدث نقص بوتاسيوم أو مغنيسيوم الدم ممّا يزيد من احتمال حدوث اضطراب تورساد دي بوانت (ضفيرة التواءات).

### الأدوية الأخرى المُستنزفة للبوتاسيوم

قد يترافق استخدام الأمفوتريسين ب (الطريق الوريدي)، والستيرويدات القشرية (الطريق الجهازى)، وبعض المليّنات أيضًا مع نقص بوتاسيوم الدم. لذا ينبغي مراقبة مستويات البوتاسيوم وتصحيحها بالنحو مناسب أثناء إعطائها المصاحب لدواء سوتالول هيدروكلورايد.

### الكلونيدين

قد تحفّز الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا ارتفاع ضغط الدم الارتدادى الذي لوحظ في بعض الأحيان بعد التوقّف عن الكلونيدين، لذا، ينبغي وقف حاصرات مستقبلات بيتا

بطيء قبل عدّة أيام من الانسحاب التدريجي للكلونيدين.

### غليكوسيدات الديجيتال القلبية

لا تؤثر الجرعة الوحيدة أو الجرعات المتعددة من دواء سوتالول هيدروكلورايد تأثيراً كبيراً على مستويات الديجوكسين في الدم. لكن الجمع بين غليكوسيدات الديجيتال القلبية وحاصرات مستقبلات بيتا قد يزيد من وقت التوصيل الأذني-البطيني.

### الأدوية المستنزفة للكاتيولامين

قد يؤدي الاستخدام المتزامن للأدوية المستنزفة للكاتيولامين، مثل الريزيربين، أو الغوانيثيدين، أو ألفا ميثيلدوبا، مع حاصر لمستقبلات بيتا إلى التقليل المفرط من التوتر العصبي الودي في طور الراحة. ينبغي أن يُراقب المرضى عن كثب بحثاً عن أي دليل على انخفاض ضغط الدم و/أو بطء القلب الملحوظ اللذان قد يؤديا إلى الإغماء.

### الأنسولين والحافضات الفموية لسكر الدم

قد يحدث ارتفاع في سكر الدم، مما قد يتطلب التعديل في جرعة الأدوية المضادة لداء السكري. قد تخفي الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا أعراض هبوط سكر الدم (اضطراب النظم).

### الأدوية الحاصرة العصبية العضلية مثل التوبوكورارين

يطول زمن الحصار العصبي العضلي بتأثير الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا.

### منشطات مستقبلات بيتا 2

المرضى الذين يحتاجون إلى ناهضات بيتا ينبغي ألا يتلقون دواء سوتالول هيدروكلورايد عادةً. ولكن، إذا ما دعت الضرورة العلاجية إلى ذلك فقد يلزم الأمر إعطاء ناهضات بيتا بجرعات أعلى.

### تأثير الدواء في التحاليل المخبرية

قد يؤدي وجود دواء سوتالول هيدروكلورايد في البول إلى ارتفاع كاذب في مستويات الميتانيفرين البولي عندما تُقاس بطرق الطيف الضوئي.

### الحمل والإرضاع:

#### الحمل

لم تُظهر الدراسات على حيوانات التجارب بالسوتالول هيدروكلورايد أي دليل على امتلاكه تأثيرات ماسخة أو غيرها من التأثيرات الأخرى الضارة بالجنين. رغم عدم وجود دراسات كافية ومضبوطة بشكل جيد على النساء الحوامل، فقد تبين أن السوتالول هيدروكلورايد يعبر المشيمة ووجد في السائل المحيط بالجنين. تقلل حاصرات مستقبلات بيتا من التروية المشيمية، مما قد يؤدي إلى وفاة الجنين داخل الرحم، والولادة المبكرة وغير الناضجة. وبالإضافة إلى ذلك، فقد تحدث تأثيرات غير مرغوب فيها (لاسيما هبوط سكر الدم وبُطء القلب) عند الجنين والوليد. وثمة ارتفاع في خطورة حدوث المضاعفات القلبية والرئوية عند الأطفال الحديثي الولادة في الفترة التالية للولادة. ولذلك فلا يجوز استخدام سوتالول هيدروكلورايد في أثناء الحمل إلا إذا كانت المنفعة المرجوة منه تبرّر الخطر الذي قد يتعرض له الجنين. يجب مراقبة المولود بعناية فائقة لمدة 48-72 ساعة بعد الولادة، إذا لم يكن من الممكن قطع علاج الأم بسوتالول هيدروكلورايد قبل 3-2 أيام من موعد ميلاد الطفل.

#### الإرضاع

معظم حاصرات مستقبلات بيتا، وخاصة المركبات المحبة للدهون، تنتقل إلى حليب الأم على الرغم من أنها متفاوتة الحد. ولذلك، فلا يُنصح بالرضاعة الطبيعية في أثناء تناول تلك المركبات.

### الجرعة المفردة:

نادراً ما تؤدي الجرعة الزائدة المقصودة أو غير المقصودة من دواء سوتالول هيدروكلورايد إلى الوفاة. ويؤدي غسيل الكلى إلى انخفاض كبير في مستويات دواء سوتالول هيدروكلورايد في البلازما.

أعراض الجرعة الزائدة ومعالجتها: العلامات المتوقعة الأكثر شيوعاً لبُطء القلب، وفشل القلب الاحتقاني، وهبوط ضغط الدم، والتشنج القضي، والانخفاض في سكر الدم. وفي حالات الجرعة الزائدة المتعمدة الضخمة (16-2 غ) من سوتالول هيدروكلورايد ينبغي تفقد المعطيات السريرية التالية: هبوط ضغط الدم، وبُطء القلب، وتطاول مدة فترة QT، والانقباضات البطينية السابقة لأوانها، واضطراب النظم البطيني، واضطراب تورساد دي بوانت (ضغيرة التواءات).

في حالة تناول جرعة زائدة، فينبغي إيقاف العلاج بدواء سوتالول هيدروكلورايد ومراقبة المريض عن كثب. وبالإضافة إلى ذلك، إذا لزم الأمر، تُقترح التدابير العلاجية

التالية:

#### بطء القلب

الأترابين (2-0.5 ملغ عبر الوريد)، أو دواء آخر من مضادات الكولين، أو ناهضٌ لمستقبلات بيتّا الأدرينالية (إيزوبرينالين، 5 ميكروغرام في الدقيقة الواحدة، وتصل إلى 25 ميكروغرام، عن طريق الحقن البطيء عبر الوريد) أو الإنظام القلبيّ عبر الوريد.

#### إحصار القلب (الدرجتين الثانية والثالثة)، والإنظام القلبيّ عبر الوريد، وهبوط ضغط الدّم

قد يكون الأدرينالين مُفيدًا، عوضًا عن الإيزوبرينالين أو النورادرينالين، ويتوقّف ذلك على العوامل المرافقة.

#### التشنُّج القصبيّ

الأمينوفيلين أو منشطٌ لمستقبلات بيتّا 2 بشكلٍ بخاخٍ ضبابيّ

#### اضطراب تورساد دي بوانت (ضفيرة التواءات)

تقوم نَظَم القلب بالصدمة الكهربائية، أو بالإنظام القلبيّ عبر الوريد، أو بالأدرينالين، أو بسلفات المغنيسيوم، أو بها جميعًا.

التخزين: يحفظ في درجة حرارة دون 30°م.

#### التعبئة:

1- عبوة تحتوي 20 مضغوطة سوتالول 80.

2- عبوة تحتوي 20 مضغوطة سوتالول 120.

3- عبوة تحتوي 20 مضغوطة سوتالول 160.