

Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XIII – sotalol-hydrochlorid

Zbyněk Sklenář^{1,2}, Kateřina Horáčková²

¹Farmakologický ústav, 1. LF UK, Praha

²Lékárna Na Rohožníku, Praha

Zejména v pediatrické praxi se můžeme setkat se situací, kdy není možné zajistit pacientovi předepsané dávkování dostupným registrovaným léčivým přípravkem, protože ten je k dispozici pouze v síle pro dospělé. Nabízí se pak možnost individuální přípravy za použití substance příslušné účinné látky a jejího zpracování do lékové formy vhodné pro podání dětským pacientům. Jednou z využívaných látek v terapii arytmií je sotalol-hydrochlorid, dostupný jako farmaceutická substance pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách, čímž dochází k rozšíření možností terapie sotalolem individuální velikostí dávky. Článek předkládá informace o vlastnostech a použití látky a uvádí příklady receptur vhodných lékových forem pro použití v pediatrii.

Klíčová slova: sotalol-hydrochlorid, antiarytmika, individuální příprava, pediatrické lékové formy.

New medicinal substances in extemporaneous prescription, part 13 – sotalol hydrochloride

In some cases in pediatric practice it is impossible to use a registered commercial product because of dosage unavailability for children. Sotalol-hydrochloride, used in therapy for arrhythmia, is available as a substance for extemporaneous preparation in pharmacies, thus it is possible to create a formulation suitable for children and individual doses for them. The paper provides information on the properties and use of sotalol-hydrochloride and presents examples of formulas suitable for use in pediatric practice.

Key words: sotalol hydrochloride, antiarrhythmic agent, magistral preparation, pediatric dosage forms.

Prakt. lékáren. 2012; 8(1): 28–30

Úvod

V současné době se nezdá, že se setkáváme s tím, že pro použití určité léčivé látky máme k dispozici pouze registrovaný léčivý přípravek hromadně vyráběný (HVLP) obsahující takové množství účinné látky v jednotce dělené lékové formy (tablete, obalené tablety), které je naprosto nevhodné pro zamýšlené podání, protože lékař požaduje dávkování často řádově nižší. Není-li možné zajistit vhodný přípravek např. mimořádným dovozem ze zahraničí (neexistence přípravku, ekonomická neakceptovatelnost), nabízí se individuální příprava v lékárně, která je dle platné legislativy možná buď za použití látek uvedených v Českém lékopisu nebo ve vyhl. č. 85/2008 Sb. opatřených certifikátem jakosti, nebo k jejichž použití bylo vydáno speciální povolení, případně za použití registrovaného léčivého přípravku (LP). Registrované LP lze použít, je-li tento způsob použití uveden ve schváleném souhrnu údajů o přípravku (SPC) (1). Z registrovaných LP lze použít jejich tuhé a polotuhé dělené lékové formy pouze v případě, není-li na trhu přítomen léčivý přípravek umožňující dávkování vyznačené na receptu předepsaném lékařem (2). Legislativa výslovně ukládá povinnost zajistit u připravovaných LP (IPLP) jakost, účinnost a bezpečnost (2) a rovněž ve smlouvě se zdravotními pojišťovnami je uvedeno, že zdravotnické zařízení (lékárna) odpovídá při přípravě léčivých přípravků za jejich jakost a bezpečnost

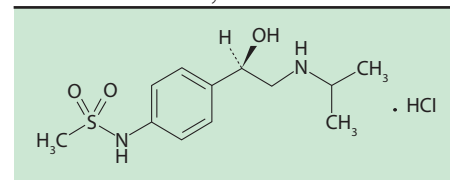
přípravy pro pojištěnce (3). Nedokáže-li lékárník garantovat uvedené požadavky na LP připravený z registrovaného HVLP, nemůže daný HVLP pro přípravu použít a jako vhodná volba se nabízí příprava IPLP ze substance příslušného léčiva.

Uvedená problematika se týká především léčivých přípravků používaných v pediatrii, kdy nemáme k dispozici registrované HVLP v žádané síle. Příkladem léčiva používaného i pro dětské pacienty je sotalol, který se vyskytuje v příslušných registrovaných HVLP v České republice (ČR) jen ve formě tablet v dávkách pro děti nevhodných. Od poloviny července 2011 je pro magistraliter přípravu snadno dostupný sotalol-hydrochlorid – *Sotaloli hydrochloridum* ve velikosti balení 5 g a 100 g, který do lékáren dodává společnost Dr. Kulich Pharma, s. r. o. Uvedené velikosti balení reflektují požadavky jak malých lékáren, které připravují přípravky se sotalolem sporadicky, např. opakovaně jen pro jednoho pacienta, tak pro lékárny, které připravují přípravky častěji pro větší počet dětských pacientů.

Charakteristika

Sotalol (obrázek 1) je sulfonamidový hydrofilní neselektivní beta-blokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Má zvláštní postavení mezi β -blokátory, blokuje β -adrenergní receptory a v dávkách vyšších než 240 mg denně blokuje též draslíkové kanály v myokardu, což

Obrázek 1. Sotalol-hydrochlorid



vede k repolarizaci síní a komor, a tak se projeví jeho účinek antiarytmický. Řadí se tedy mezi antiarytmika třídy II, resp. III (4, 5). Klinicky lehce prodlužuje PR a QT interval a zpomaluje srdeční frekvenci. Má mírný negativně inotropní účinek, ale ten se projeví tím více, čím horší je funkce levé komory. Neváže se na plazmatické proteiny, a proto jsou jeho lékové interakce minimální. Po perorálním podání se vstřebá 60–100 % dávky; jen minimálně se metabolizuje v játrech, vylučuje se převážně močí v nezměněné formě. Biologický poločas je 7–18 hodin (5). U pediatrických pacientů starších 5 let byl stanoven biologický poločas 8 hodin, k dosažení nejvyšší hladiny dochází během 2–3 hodin (6). Sotalol se řadí se dle kategorie rizika v těhotenství (USA) do třídy B (7).

Nežádoucí účinky, kontraindikace, interakce

Z nežádoucích účinků se (s četností výskytu projevů nad 15 %) popisuje bradykardie, bolest na hrudi, únava, dyspnoe, závratě a jiné (7). Další nežádoucí účinky jsou shodné

s β -blokátory. Sotalol může působit proarytmogenně. Prodlužuje QT interval, je zde určité riziko vzniku torsade de pointes, především při léčbě komorových arytmii (4).

Kontraindikací je přecitlivělost na sulfonamidy, dále např. současná léčba léčiv prodlužujícími QT interval, astma bronchiale, CHOPN.

Za významnou je možno považovat **interakci** s epinefrinem, zvýšení rizika bradykardie a hypotenze způsobí současné podání verapamilu a diltiazemu, kdy dochází k vzájemnému potencionování negativně dromotropního a negativně inotropního účinku (5).

Vlastnosti a stabilita

Bílý krystalický prášek hořké chuti. Je snadno rozpustný ve vodě (1 : 1,8) i v etanolu 60 % (1 : 2), dobře rozpustný v etanolu 96 % (1 : 27). Sotalol-hydrochlorid je racemát. Aktuální acidita 10 % roztoku se udává 4–5 (8). V přípravcích, ve kterých je rozpuštěný, se uvádí optimum pro stabilitu pH 4–5,5 (8).

Použití

Sotalol se používá v kardiologii, včetně dětské, jeho indikacemi jsou především **supraventrikulární tachyarytmie a supraventrikulární tachykardie**, těžké symptomatické **komorové tachyarytmie** a profylaxe těchto syndromů (5, 9). Používá se též u **paroxysmálních forem fibrilace síní**, kdy se využívá současně kontrola frekvence i rytmu (9, 10). V ČR jsou registrovány pouze p. o. tabletové formy pro dospělé s dávkami 80 a 160 mg v 1 tabletě. Pro léčbu arytmii u dětí tak není k dispozici příslušný registrovaný léčivý přípravek a pro aplikaci dávek o síle několika miligramů je zapotřebí připravit vhodnou lékovou formu magistraliter.

Dávkování

Velmi často se používá přepočet dávky jak v mg/m²/den, tak v mg/kg/den. Uvádí se, že bezpečnější jsou dávky přepočty dle tělesné hmotnosti (11). Některé studie (12) uvádějí přepočet dávkování dle povrchu těla, což odpovídá dávce 2–8 mg/kg/den. Läer a kol. (11) provedli studium s cílem stanovit dávkovací schéma tak, aby byl minimalizován proarytmogenní efekt sotalolu. Startovací dávka sotalol-hydrochloridu byla 2 mg/kg/den rozdělená do 3 denních dávek. Každý 3. den byla dávka zvýšena o 2 mg/kg/den, dokud nebyla terapie částečně nebo plně úspěšná nebo dokud nebylo dosaženo 10 mg/kg/den. Zjištěno bylo, že novorozencům stačí startovací dávka 2–4 mg/kg/den, kojencům mladším než 6 měsíců, dětem od 6 měsíců do 2 let a dětem

2–6 let dávka 3–6 mg/kg/den. Děti starší 6 let byly efektivně léčeny dávkou v rozmezí 2–4 mg/kg/den (11). Dle povrchu těla se léčivo podávalo (13) novorozencům v dávce 65–244 mg/m²/den, bez signifikantního prodloužení intervalu QT nebo proarytmogenního působení (13). Stejně tak práce Tanel a kol. (14) sledovala pacienty trpící zejména supraventrikulární tachykardií a ventrikulární tachykardií léčené sotalolem po dobu 6 let. Osvědčené dávkování bylo 3x denně a používané dávky od 40 do 270 mg/m²/den.

Zpracování do léčivých přípravků

Ze sotalol-hydrochloridu lze připravit perorální lékové formy – dělený prášek v tvrdých želatinových tobolkách, perorální roztok a sirup. Do kapalných lékových forem se rozpouští, u dělených prášků se smísí s indiferentním plnivem.

Příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu

V dětské praxi se uplatňují jednotlivé dávky 5–15 mg sotalol-hydrochloridu, což nelze docílit použitím HVLP.

Magistraliter se **dělený prášek** v tvrdé želatinové tobolce s příslušným množstvím účinné látky připraví přidáním indiferentního plniva. Před aplikací dítěti se tobolka otevře, obsah vysype a podá v patřičné tekutině. Nevýhodou může být neměnně stanovená dávka léčiva v jedné tobolce.

Přípravu **perorálních kapek** lze zvolit pro možnost variabilně podané dávky. Jedná se o vodný roztok sotalol-hydrochloridu s citrátovým tlumivým roztokem adjustovaný do kapací lahvičky nebo lékovky s kapátkem a dávkovaný tak po kapkách. Pro tento účel je však zapotřebí **přesně zjistit hmotnost jedné kapky konkrétně použitého kapátka či kapacího uzávěru**, aby bylo jasné deklarováno, jaké množství sotalol-hydrochloridu je obsaženo v 1 kapce. Koncentrace se volí s ohledem na dávkování. Perorální kapky jsou vhodné pro novorozence, kojence a malé děti, kdy s přibývajícím hmotností se zvyšuje dávkování léčiva a kapky umožňují pružně měnit potřebné dávkování. U takto malých dětí se nedoporučuje přidávat konzervační přísady, čímž však nebude přípravek protimikrobně chráněn.

Sirup se připraví rozpouštěním substance ve vodě s přidávkem vhodných chuťových korigencí a úpravou pH roztoku citrátovým tlumivým roztokem.

Předlohou pro složení přípravků se stala německá odborná literatura (8), kde však používají injekční přípravek s obsahem sotalol-hydrochlo-

ridu. Složení bylo modifikováno na substanci účinné látky a pro podmínky českého prostředí. Obsažená konzervační látka sorban draselný byla u sirupu nahrazena konzervační vodou, protože sorban draselný není t. č. běžně dostupný jako certifikovaná surovina pro přípravu léčivých přípravků.

V zahraniční literatuře (15, 16) lze dohledat informace o prováděných stabilitách suspenzních přípravků připravených z tablet s obsahem sotalol-hydrochloridu, kdy se sledovala fyzikální, chemická a mikrobiální stabilita, měřeno pH a pomocí HPLC stanoven obsah účinné látky. V průběhu sledování (84, resp. 91 dnů) při teplotách 4 °C a 25 °C se hodnota pH uvedených přípravků měnila jen velmi nepatrně (± 0,05 stupně pH), obsah účinné látky pak nepatrně v průběhu dvouměsíční doby uchovávání, avšak i po 84 (16), resp. 91 dnech (15) byl vyšší než 94 %. Výsledky mikrobiální stability v důsledku odlišných pomocných látek sledovaných suspenzních přípravků nelze predikovat na roztoky dále uvedené.

Fyzikálně-chemická stabilita roztoků se sotalol-hydrochloridem je tedy vyhovující minimálně po dobu tří měsíců. Perorální roztoky bez protimikrobních přísad mají obecně krátkou dobu použitelnosti (obvykle 7 dnů v chladničce), avšak i roztoky s přísadou glycerolu nebo sirupů konzervované parabeny bychom doporučovali uchovávat v chladničce a delší dobu použitelnosti než 1 měsíc stanovit až po prověření mikrobiální stability příslušných přípravků.

Na základě klinické praxe, kdy se pro magistraliter přípravu pediatrických lékových forem (dělených prášků v želatinové tobolce) používaly průmyslově vyráběné tablety s obsahem sotalol-hydrochloridu a žádaná dávka uváděná výše se nepřepočítávala na sotalol bazi, je v recepturách uveden v jednotce lékové formy obsah sotalol-hydrochloridu.

1. Sotalol-kapky perorální 0,5 mg/1 kapce

■ Sotaloli guttae perorales 0,5 mg/1 gtt

Rp.	
Sotaloli hydrochlor.	0,89
Acidi citrici monohydr.	
Natrii citratis	aa 0,05
Glyceroli 85 %	40,0
Aq. purif.	ad 107,0
M. f. sol.	
D. ad vitr. gutt.	
S. 3x denně 3 mg sotalol-hydrochloridu	

Obrázek 2. Skleněná lékovka s kapátkem objemu 50 ml



Postup přípravy: V kádince se rozpustí kyselina citronová a citronan sodný v asi 20 g čištěné vody, následně sotalol-hydrochlorid, po rozpuštění se přimísí glycerol 85 % a doplní se čištěnou vodou do předepsaného množství. Adjustuje se do tmavé skleněné lékovky s kapátkem (obrázek 2) a ověří se hmotnost 1 kapky. Kapátko je při dávkování zapotřebí držet ve svislé poloze.

Objem přípravku je 100 ml, 1 kapka uvedeného kapátka váží 0,06 g a obsahuje 0,5 mg sotalol-hydrochloridu. Přípravek je vhodný především pro novorozence, kojence a malé děti, u kterých je zapotřebí variabilita dávky. Přípravek je čirý, bezbarvý, prakticky bez zápachu, chuti sladké. Díky přidavku pufru vykazuje pH 4,0–4,1. Neobsahuje sacharózu ani konzervační přísady.

Dle signatury se aplikuje 3x denně 6 kapek, zředí se vodou. Bez prověření mikrobiální stability je doporučena použitelnost 7 dní při uchovávání v chladničce. Při náhradě za konzervační vodu může být doba použitelnosti prodloužena, avšak použití parabenů zejména u novorozenců je zapotřebí zvážit.

2. Sotalol-sirup 2 mg/1 ml

■ Sotaloli sirupus 2 mg/1 ml

Rp.	
Sotaloli hydrochlor.	0,2
Acidi citrici monohydr.	
Natrii citratis	aa 0,05
Sirupi simplicis	40,0
Aq. conservantis	ad 109,0
M. f. sol.	
D. S. 3x denně 10 mg sotalol-hydrochloridu	

Postup přípravy: V kádince se v asi 30 g konzervační vody rozpustí kyselina citronová a citronan sodný, následně sotalol-hydrochlorid, po rozpuštění se přimísí prostý sirup a doplní konzervační vodou do předepsaného množství. Adjustuje se do skleněné lékovky z tmavého skla. Pro správné dávkování je zapotřebí přiložit vhodnou odměrku – odměrnou nádobku, dávkovací stříkačku apod.

Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 2 mg sotalol-hydrochloridu. Přípravek je vhodný především pro malé děti, u kterých je zapotřebí ještě variabilita dávky. Roztok je bezbarvý, čirý, slabě viskózní, bez zápachu, chuti sladké, s pachutí parabenů. Vykazuje pH 4,0–4,1. Obsahuje 23,5 % sacharózy.

Závěr

Sotalol-hydrochlorid nachází využití především v dětské kardiologii, kdy za pomoci substance této účinné látky je lékárník schopen připravit i takové lékové formy, které umožní vhodné variabilní dávkování nízkého množství účinné látky pro dětské pacienty. Prezentované receptury mohou posloužit jako inspirace, lze vytvářet obdobná složení s různou koncentrací účinné látky a případně jinými pomocnými látkami, např. v případě dostupnosti sorbanu draselného jako protimikrobní přísady.

Literatura

1. Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.
2. Vyhl. č. 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických

zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky.

3. Smlouva o poskytování a úhradě léčivých přípravků, potravin pro zvláštní lékařské účely a zdravotnických prostředků. VZP. Dostupné z: http://www.vzp.cz/uploads/document/1293534715-Lxkxrny_p02.pdf (2. 9. 2011) [cit. 2011-09-18].
4. Heinc P. Současný pohled na antiarytmika. Klin Farmakol Farm 2009; 23(2): 64–70.
5. Kolektiv autorů. Remedia Compendium. 4., přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Panax Co, s. r. o, 2009: 946.
6. Rao SO, Boramanand NK, Burton DA, Perry JC. Atrial tachycardias in young adults and adolescents with congenital heart disease: Conversion using single dose oral sotalol. Inter J Cardiol 2009; 136(3): 253–257.
7. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. Drug information handbook for dentistry. 15. ed. Ohio: Lexi-Comp 2009: 1593–1595.
8. Rezepturhinweise: Sotalol. Dostupné z: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Sotalol.pdf> [cit. 2011-10-20].
9. Mikro-verze AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. [CD-ROM]. Ver. ČR 2011.1 pro MS Windows platná k 1. 1. 2011. Praha, 2011.
10. Heinc P. Farmakoterapie fibrilace síní. Interv Akut Kardi-ol 2009; 8(1): 28–33.
11. Læer S, Elshoff JP, Meibohm B, et al. Development of a safe and effective pediatric dosing regimen for sotalol based on population pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardi-ol 2005; 46(7): 1322–1330.
12. Maragnès P, Tipple M, Fournier A. Effectiveness of oral sotalol for treatment of pediatric arrhythmias. Am J Cardiol 1992; 69(8): 751–754.
13. Knudson JD, Cannon BC, Kim JJ, Moffett BS. High-dose sotalol is safe and effective in neonates and infants with re-fractory supraventricular tachyarrhythmias. Pediatr Cardiol 2011; 32(7): 896–903.
14. Tanel RE, Walsh EP, Lulu JA, Saul JP. Sotalol for refractory arrhythmias in pediatric and young adult patients: initial efficacy and long-term outcome. Am Heart J 1995; 130(4): 791–797.
15. Nahata MC, Morosco RS. Stability of sotalol in two liquid formulations at two temperatures. Ann Pharmacother 2003; 37(4): 506–509.
16. Dupuis LL, James G, Bacola G. Stability of a sotalol hydro-chloride oral liquid formulation. Can J Hosp Pharm 1988; 41(3): 121–23.

Článek přijat redakcí 2. 11. 2011
Článek přijat k publikaci 24. 1. 2012

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA
Farmakologický ústav 1. LF UK, Praha
Albertov 4, 128 00 Praha 2
zbynek.sklenar@gmail.com