

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Rapibloc 20 mg/2ml koncentrat za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 10 mg landiololijevega klorida, kar ustreza 9,35 mg landiolola.

Ena ampula z 2 ml koncentrata vsebuje 20 mg landiololijevega klorida, kar ustreza 18,7 mg landiolola.

Po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6) je koncentracija raztopine 2 mg/ml landiololijevega klorida.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Rapibloc koncentrat vsebuje 672 mg etanola (96 %) na največji enkratni odmerek (preračunano za 70 kg bolnika). Glejte poglavje 4.4.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija in manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na ampulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija in kalija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za injiciranje

Bistra in brezbarvna do rumena raztopina brez vidnih delcev.

Zdravilo Rapibloc koncentrat ima pH 6,9 in osmolalnost 8,13 Osm/l.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

- Supraventrikularna tahikardija in hitri nadzor ventrikularnega ritma pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali atrijsko undulacijo perioperativno, postoperativno ali v drugih okoliščinah, ko je zaželen kratkotrajni nadzor frekvence prekatov z zdravilom s kratkotrajnim delovanjem.
- Nekompenzacijska sinusna tahikardija, če hitra frekvenca srca po zdravnikovi presoji zahteva specifično ukrepanje.
- Landiolol ni namenjen za kronično uporabo.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Landiolol je namenjen za intravensko uporabo v nadzorovanih okoliščinah. Landiolol sme dati le dobro usposobljen zdravstveni delavec. Odmerjanje landiolola je treba prilagoditi individualno.

Dajte intravensko bolusno injekcijo od 0,1 do 0,3 mg/kg telesne mase. Priporočeni začetni odmerek je od 0,1 do 0,2 mg/kg telesne mase. Bradikardni učinek lahko traja od 5 do 20 minut. Če učinkovitost ni zadostna, povečajte odmerek na 0,2 ali 0,3 mg/kg telesne mase.

Če je treba, je mogoče bolusno dajanje ponoviti do največjega dnevnega odmerka 100 mg/bolnika/dan. Ta odmerek je mogoče dodatno razdeliti na 5 do 15 odmerkov na dan (5 x 20

mg/bolnika/odmerek; to ustreza 5 x 0,3 mg/kg telesne mase do 15 x 7 mg/bolnika/odmerek oziroma 15 x 0,1 mg/kg telesne mase).

Za dolgotrajnejšo uporabo uporabite infuzijo landiolola, pripravljeno iz zdravila Rapibloc prašek za raztopino za infundiranje.

V primeru neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) je treba dodatne odmerke landiolola zmanjšati ali se jim sploh izogniti, bolniki pa morajo biti deležni ustrezne zdravstvene obravnave, če je potrebna. Pri bolnikih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom je pri prilagajanju odmerka potrebna dodatna previdnost.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejša populacija (≥ 65 let)*

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

##### *Ledvična okvara*

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Jetrna okvara*

Podatki o zdravljenju pri bolnikih z jetrno okvaro so omejeni (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s katero koli stopnjo okvare jeter mora biti odmerjanje previdno in priporočljivo je začeti z uporabo manjših odmerkov.

Zdravilo Rapibloc koncentrat vsebuje alkohol (glejte poglavji 2 in 4.4)

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost landiolola pri otrocih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Zdravilo Rapibloc koncentrat vsebuje etanol, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri pediatrični populaciji (glejte poglavje 4.4). Za uporabo pri tej populaciji je lahko primernejša druga farmacevtska oblika (tj. zdravilo Rapibloc prašek za raztopino za infundiranje). Podatki, ki so trenutno na voljo za to obliko, so opisani v poglavju 5.2, a priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

#### Način uporabe

Ampule Rapibloc koncentrata so samo za enkratno uporabo. Zdravilo je treba pred uporabo redčiti (za navodila glejte poglavje 6.6).

Landiolola ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Landiolol je treba dajati intravensko. Preprečiti je treba subkutano, perivaskularno veno ali intaarterijsko injiciranje. Da bi preprečili tveganje za lokalne toksične učinke, je treba intravenski landiolol injicirati neposredno v veliko centralno ali periferno veno skozi veliko iglo ali po intravenskem katetru. Landiolola se ne sme dajati po isti intravenski liniji kot druga zdravila (glejte poglavje 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda bradikardija (manj kot 50 utripov na minuto).
- Bolezen sinusnega vozla.
- Hude motnje prevajanja skozi atrioventrikularni (AV) vozal (brez srčnega spodbujevalnika): AV blok 2. ali 3. stopnje
- Kardiogeni šok.

- Huda hipotenzija.
- Dekompenzirano srčno popuščanje.
- Pljučna hipertenzija.
- Nezdravljen feokromocitom.
- Akuten napad astme.
- Huda metabolična acidoza, ki je ni mogoče korigirati.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Rapibloc koncentrat je treba pred uporabo redčiti (glejte poglavje 6).

Zdravilo Rapibloc koncentrat za raztopino za injiciranje je hiperosmolarno in lahko povzroči tveganje za tromboflebitis, zato je treba mesto injiciranja nadzirati. Ekstravazacijo je treba preprečiti, če pa se pojavi, jo je treba ustrezno zdraviti. V primeru naključnega zunajžilnega injiciranja je treba uporabiti drugo mesto injiciranja.

Landiolol je treba previdno uporabljati pri sladkornih bolnikih in v primeru hipoglikemije. Resnost hipoglikemije je večja pri antagonistih adrenergičnih receptorjev beta, ki so manj kardioselektivni. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo prodromske simptome hipoglikemije, npr. tahikardijo, ne vplivajo pa nujno na omotico in znojenje.

Najpogosteje opaženi neželeni učinek je hipotenzija, ki po zmanjšanju odmerka ali prenehanju dajanja zdravila hitro mine.

Vsem bolnikom, ki prejemajo landiolol, je priporočljivo stalno kontrolirati krvni tlak in EKG.

Uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta se je treba izogibati pri bolnikih, ki imajo sindrom preekscitacije in ob tem atrijsko fibrilacijo. Pri takšnih bolnikih lahko blokada adrenergičnih receptorjev beta atrioventrikularnega vozla poveča prevajanje skozi akcesorno pot in sproži ventrikularno fibrilacijo.

Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.3).

Bolnikom z motnjami atrioventrikularnega prevajanja ni priporočljivo dajati sočasno landiolola z verapamilom ali diltiazemom (glejte tudi poglavje 4.5).

– Zaradi neovirane vazokonstrikcije koronarnih arterij, ki jo uravnavajo adrenergični receptorji alfa, lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta povečajo število in trajanje napadov angine pectoris pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pectoris. Pri teh bolnikih se neselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ne sme uporabljati, selektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta-1 pa je dovoljeno uporabljati le skrajno previdno.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju blokado adrenergičnih receptorjev beta spremlja možna nevarnost za dodatno poslabšanje kontraktilnosti miokarda in sprožitev dodatnega srčnega popuščanja. Ob prvem znaku ali simptomu pretečega srčnega popuščanja ne smemo dajati nadaljnjih odmerkov landiolola, bolniki pa morajo biti deležni ustrezne zdravstvene obravnave.

Landiolol je treba za nadzor ventrikularnega odziva pri bolnikih s supraventrikularnimi motnjami srčnega ritma uporabljati previdno, če je bolnik hemodinamsko oslavljen ali če jemlje kakšna druga zdravila, ki zmanjšajo periferni upor, miokardno polnitev, krčljivost miokarda ali širjenje električnih impulzov v miokardu.

Glavni presnovek landiolola se izloča skozi ledvice in se pri bolnikih z okvaro ledvic verjetno kopiči. Ta presnovek sicer niti v odmerkih, 200-krat večjih od odmerka matičnega zdravila, ne deluje kot

antagonist adrenergičnih receptorjev beta, vendar je treba landiolol pri bolnikih z nezadostnim delovanjem ledvic kljub temu uporabljati previdno.

Pri bolnikih s feokromocitomom je treba landiolol uporabljati previdno in le po predhodnem zdravljenju z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa (glejte tudi poglavje 4.3).

Bolniki z bronhospazmično boleznijo praviloma ne smejo prejemati antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Zaradi velike relativne selektivnosti za receptorje beta-1- in možnosti titriranja je landiolol pri takšnih bolnikih mogoče uporabljati, toda previdno. Landiolol je treba skrbno prilagoditi, da bi dosegli čim manjši še učinkoviti odmerek. V primeru bronhospazma ne smemo dajati nadaljnjih odmerkov landiolola in po potrebi uporabiti agoniste receptorjev beta-2. Če bolnik že prejema kakšno zdravilo, ki stimulira adrenergične receptorje beta-2, utegne biti potrebna ponovna ocena odmerka takšnega zdravila.

Pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (Raynaudova bolezen ali sindrom, intermitentna klavdikacija) je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati zelo previdno, ker se jim te motnje lahko poslabšajo.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo občutljivost za alergene in stopnjujejo resnost anafilaktičnih reakcij. Bolniki, ki uporabljajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, so lahko neodzivni na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij (glejte tudi poglavje 4.5).

Zdravilo Rapibloc koncentrat vsebuje 672 mg etanola (96 %) na največji enkratni odmerek (preračunano za 70 kg bolnika), kar ustreza manj kot 17 ml piva ali 7 ml vina na odmerek.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, na primer dihidropiridinski derivati (npr. nifedipin), lahko povečajo tveganje za hipotenzijo. Pri bolnikih z insuficienco srca sočasno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči srčno popuščanje. Priporočljiva sta skrbno prilagajanje landiolola in ustrezen hemodinamski nadzor.

Dajanje landiolola je treba previdno prilagoditi, če je uporabljen sočasno z verapamilom, diltiazemom, antiaritmiki I. skupine, amiodaronom ali pripravki digitalisa, ker lahko sočasna uporaba prekomerno zavre delovanje srca in/ali povzroči motnje atrioventrikularnega prevajanja.

Landiolola se ne sme uporabljati sočasno z verapamilom ali diltiazemom pri bolnikih z nepravilnostmi atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba landiolola in insulina ali peroralnih antidiabetikov lahko vpliva na njihov učinek na znižanje krvnega sladkorja. V primeru sočasne uporabe teh zdravil je treba pozornost nameniti koncentraciji krvnega sladkorja, ker lahko blokada adrenergičnih receptorjev beta prikrije znake hipoglikemije, npr. tahikardijo.

#### *Zdravila, ki se uporabljajo med anestezijo*

Nadaljevanje uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta med indukcijo narkoze, intubacijo in končevanjem narkoze zmanjša tveganje za motnje srčnega ritma.

Če je stanje bolnikovega znotrajžilnega volumna negotovo, ali če so sočasno z landiololom uporabljeni antihipertenzivi, je refleksna tahikardija lahko oslABLJENA in poveča se tveganje za hipotenzijo.

Če bolnik poleg landiolola prejema še antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, mora biti anesteziolog s tem seznanjen.

Hipotenzivni učinki inhalacijskih anestetikov se lahko v prisotnosti landiolola povečajo. Odmerjanje enega ali drugega zdravila je mogoče prilagoditi, kot je potrebno, da se ohrani želena hemodinamika.

Dajanje landiolola je treba previdno titrirati, če je uporabljen sočasno z anestetiki, ki imajo bradikarden učinek, substrati esteraz (npr. suksametonijevim kloridom) ali zaviralci holinesteraze (npr. neostigminom), ker lahko sočasna uporaba povzroči močnejši bradikarden učinek ali podaljša trajanje delovanja landiolola.

Študija s človeško plazmo *in vitro* je pokazala, da lahko sočasna uporaba suksametonija poveča največjo koncentracijo landiololijevega klorida v krvi za približno 20 %. Antagonistično zavrtje lahko tudi podaljša trajanje živčnomišične blokade s suksametonijevim kloridom.

#### *Medsebojno delovanje z drugimi zdravili*

Kombinacija landiolola z ganglijskimi zaviralci lahko poveča hipotenzivni učinek.

NSAID (nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi floktafenina ali amisulprida z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta.

Sočasna uporaba landiolola z tricikličnimi antidepresivi, barbiturati, fenotiazini ali antihipertenzivi lahko povzroči večje znižanje krvnega tlaka. Odmerjanje landiolola je treba skrbno prilagoditi, da bi preprečili nepričakovano hipotenzijo.

Sočasna uporaba simpatikomimetičnih zdravil, ki delujejo beta-agonistično, lahko izniči učinek landiolola. Odmerek enega ali drugega zdravila je lahko potrebno prilagoditi glede na bolnikov odziv, ali pa razmisliti o uporabi drugega zdravila.

Zdravila, ki znižajo vrednosti kateholamina, ali antisimpatikotonična zdravila (npr. rezerpin, klonidin, deksmedetomidin) imajo lahko med sočasno uporabo z landiololom aditiven učinek. Bolnike, ki sočasno prejemajo takšna zdravila, je treba natančno nadzirati glede znakov hipotenzije ali izrazite bradikardije.

Sočasna uporaba klonidina in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta poveča tveganje za ponovitev hipertenzije ("rebound"). Po 24-urni uporabi landiolola sicer niso opažali ponovitve hipertenzivnega učinka, vendar pa takšnega učinka ni mogoče izključiti, če je landiolol uporabljen v kombinaciji s klonidinom.

Pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, so lahko anafilaktične reakcije, ki jih povzročijo druga zdravila, resnejše. Ti bolniki so lahko odporni na zdravljenje z adrenalinom v normalnem odmerku, učinkovito pa je intravensko injiciranje glukagona (glejte tudi poglavje 4.4).

Če so bolnikom med srčno-žilnimi operacijami med infundiranjem landiolola dali heparin intravensko, se je koncentracija landiolola v plazmi zmanjšala za 50 %, ob tem se je pojavilo s heparinom povzročeno znižanje krvnega tlaka in podaljšanje časa landiolola v obtoku. Srčna frekvenca se v teh okoliščinah ni spremenila.

Možnost za medsebojno delovanje landiololovih presnovkov M1 in M2 s sočasno uporabljenimi zdravili ni znana. Farmakodinamični učinki teh presnovkov ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 5.2).

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Ni znano, ali je obseg farmakokinetičnih in farmakodinamičnih medsebojnih delovanj zdravil v pediatrični populaciji podoben kot pri odraslih.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Rapibloc koncentrat pri nosečnicah ni na voljo. Študije na živalih ne kažejo klinično pomembnih učinkov, kar zadeva toksične vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnosti se je uporabi landiolola med nosečnostjo bolje izogniti.

Glede na farmakološko delovanje antagonistov adrenergičnih receptorjev beta je treba v poznejšem obdobju nosečnosti upoštevati neželene učinke na plod in novorojenčka (zlasti hipoglikemijo, hipotenzijo in bradikardijo).

Če je zdravljenje z landiololom potrebno, je treba nadzirati utero-placentni krvni pretok in plodovo rast. Novorojenčka je treba natančno nadzirati.

Zdravilo Rapibloc koncentrat vsebuje alkohol (glejte poglavji 2 in 4.4).

### Dojenje

Ni znano, ali se landiolol ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo pri živalih, so pokazali izločanje landiolola v materinem mleku. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje/prekinitev zdravljenja z landiololom, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Zdravilo Rapibloc koncentrat vsebuje alkohol (glejte poglavji 2 in 4.4).

### Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva landiolola na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

## 4.8 Neželeni učinki

### *a. Povzetek varnostnega profila*

Najpogosteje opažena neželena učinka landiolola, opisana v objavljeni literaturi iz kliničnih preskušanj (1.569 bolnikov) in v študijah izida zdravljenja/uporabe po prihodu zdravila na trg (1.257 bolnikov), sta hipotenzija in bradikardija (od  $\geq 1$  do  $< 10$  %).

Neželeni učinki so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in pogostnosti; zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)>.

### *b. Tabelarni pregled neželenih učinkov*

Infekcijske in parazitske bolezni	<i>občasni:</i> pljučnica <i>redki:</i> mediastinitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>redki:</i> trombocitopenija, trombocitna motnja
Presnovne in prehranske motnje	<i>občasni:</i> hiponatriemija <i>redki:</i> hiperglikemija
Bolezni živčevja	<i>občasni:</i> cerebralna ishemija, glavobol <i>redki:</i> možganski infarkt, cerebrovaskularni insult, konvulzije
Bolezni srca	<i>pogosti:</i> bradikardija <i>občasni:</i> srčna kap, sinusni zastoj, tahikardija

	<i>redki</i> : miokardni infarkt, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija, sindrom nizkega minutnega volumna srca, atrioventrikularni blok, desnokračni blok, supraventrikularne ekstrasistole, ventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	<i>pogosti</i> : hipotenzija <i>občasni</i> : hipertenzija <i>redki</i> : šok, vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>občasni</i> : pljučni edem <i>redki</i> : astma, dihalna stiska, bolezn dihal, bronhospazem, dispneja, hipoksija
Bolezni prebavil	<i>občasni</i> : bruhanje, slabost <i>redki</i> : nelagodje v trebuhu, izcedek iz ust, ustni zadah
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>občasni</i> : bolezn jeter <i>redki</i> : hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	<i>redki</i> : eritem, hladen znoj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>redki</i> : mišični krči
Bolezni sečil	<i>redki</i> : ledvična odpoved, akutna ledvična poškodba, oligurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>redki</i> : pireksija, mrzlica, bolečine v prsih, bolečina na mestu aplikacije <i>neznana</i> : bolečina na mestu aplikacije, reakcija na mestu injiciranja, občutljivost na pritisk
Preiskave	<i>pogosti</i> : znižanje krvnega tlaka <i>občasni</i> : depresija veznice ST na elektrokardiogramu, nenormalen srčni indeks, nenormalne vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT/GPT), nenormalne vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST/GOT), nenormalne vrednosti bilirubina, nenormalno število levkocitov, nenormalno število eritrocitov, nenormalna vrednost hemoglobina, nenormalen hematokrit, nenormalno število trombocitov, nenormalne vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi, nenormalne vrednosti sečnine v krvi, zvišane vrednosti kreatinina v krvi, nenormalne vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi, nenormalne vrednosti celokupnih beljakovin, nenormalna vrednost albumina v krvi, nenormalna koncentracija natrija v krvi, nenormalna koncentracija kalija v krvi, nenormalna vrednost holesterola v krvi, nenormalne vrednosti trigliceridov v krvi, prisotnost beljakovin v urinu <i>redki</i> : Zvišanje krvnega tlaka, inverzija vala T na elektrokardiogramu, elektrokardiogram: podaljšan kompleks QRS, upočasnitev srčne frekvence, zvišanje pljučnega arterijskega tlaka, znižanje PO <sub>2</sub> , nenormalno število nevtrofilcev, nenormalne vrednosti alkalne fosfataze v krvi, levkocitna alkalna fosfataza, nenormalne vrednosti prostih maščobnih kislin, nenormalna koncentracija klorida v krvi, glukoza v urinu

### c. Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, zdravljenih z landiololom, sta bila najpogosteje opažena neželena učinka hipotenzija in bradikardija (glejte tudi poglavje 4.2). Hipotenzijo so v kontroliranih kliničnih študijah zabeležili pri 8,5 % od 948 bolnikov, ki so prejeli landiolol (in pri 2,1 % prejemnikov placeba, 8,5 % prejemnikov aktivnega primerjalnega zdravila in 5,7 % nezdravljenih), v nekontroliranih študijah pa pri 8,6 % od 581 bolnikov. Bradikardijo so v kontroliranih kliničnih študijah zabeležili pri 2,1 % od 948 bolnikov, ki so prejeli landiolol (in pri 0 % prejemnikov placeba, 2,5 % prejemnikov primerjalnega zdravila in 2,4 % nezdravljenih), v nekontroliranih študijah pa pri 0,5 % od 581 bolnikov. V študijah izida zdravljenja/uporabe landiolola v obdobju trženja zdravila g so hipotenzijo opazili pri 0,8 % in bradikardijo pri 0,7 % (od 1.257) bolnikov. Vsi primeri hipotenzije in bradikardije, povezani z uporabo landiolola so v opisanih študijah minili ali so se izboljšali brez ukrepanja oziroma v nekaj minutah po prenehanju dajanja landiolola in/ali dodatnih zdravil.

Resni neželeni učinki na podlagi kliničnih študij/raziskav uporabe v obdobju trženja zdravila: Pri enem bolniku s hudo krvavitvijo so v kliničnem preskušanju med perioperativno uporabo poročali o šoku zaradi prekomerne hipotenzije (učinek je minil v 10 minutah po prenehanju dajanja landiolola, prostaglandina in izoflurana). Zapleti kot so zastoj srca, popolni AV blok, sinusni zastoj in huda bradikardija so se pojavili predvsem pri starejših bolnikih oziroma pri bolnikih s hipertenzijo ali boleznimi srca.

Ukrepi, potrebni v primeru teh specifičnih neželenih učinkov, so opisani v poglavju 4.2.

Laboratorijski parametri: V okviru neželenih učinkov, pa tudi ločeno, so poročali o nenormalnih spremembah laboratorijskih vrednosti. V kontroliranih študijah so nenormalne spremembe ALT, AST ali bilirubina zabeležili pri 5 % bolnikov, ki so prejeli landiolol (n = 241), in pri 7 % bolnikov v kontrolni skupini (n = 243). Celotna pogostnost sprememb laboratorijskih vrednosti je bila v teh študijah 8,7 % med bolniki, ki so prejeli landiolol, in 13,6 % v kontrolni skupini. Spremembe laboratorijskih vrednosti so minile ali so se ublažile in niso bile ocenjene kot klinično pomembne.

Podatki o varnosti uporabe landiolola pri starejših osebah so omejeni. Upoštevati je treba negotovosti v zvezi z varnostnim profilom, saj so lahko neželeni učinki tudi posledica sočasne uporabe drugih zdravil ali anestezije.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo huda hipotenzija, huda bradikardija, AV blok, srčna insuficienca, kardiogeni šok, zastoj srca, bronhospazem, respiratorna insuficienca, izguba zavesti do kome, konvulzije, navzea, bruhanje, hipoglikemija, hiperkalemija.

V primeru prevelikega odmerjanja ne smemo dajati nadaljnih odmerkov landiolola.

Čas, ki je potreben da simptomi po prevelikem odmerjanju izginejo, je odvisen od količine uporabljenega landiolola. Čeprav zmanjšanje srčne frekvence zaradi landiolola po koncu uporabe hitro izgine, lahko to traja več kakor 30 minut dlje kot po prenehanju uporabe terapevtskih odmerkov. Na podlagi opaženih kliničnih učinkov je treba razmisliti o naslednjih splošnih ukrepih:

- *Bradikardija:* Intravensko je treba dati atropin ali drugo antiholinergično zdravilo, nato pa stimulant beta-1-adrenergičnih receptorjev (dobutamin itn.). Če bradikardije ni mogoče ustrezno obvladati, je lahko potreben srčni spodbujevalnik.
- *Bronhospazem:* Bolniku je treba dati inhalacijske simpatikomimetike adrenergičnih receptorjev beta-2 –za nebulator. Če takšno zdravljenje ne zadošča, pride v poštev intravenska uporaba simpatikomimetikov adrenergičnih receptorjev beta-2- ali aminofilina.
- *Simptomatska hipotenzija:* Bolnik mora dobiti tekočino in/ali zdravila za zvišanje krvnega pritiska intravensko.

- *Srčno-žilna depresija ali kardiogeni šok*: Uporabiti je mogoče diuretike (v primeru pljučnega edema) ali simpatikomimetike. Odmerek simpatikomimetikov (odvisno od simptomov, npr. dobutamin, dopamin, noradrenalin, adrenalin itn.) je odvisen od terapevtskega učinka. Če je potrebno nadaljnje zdravljenje, je treba intravensko dati atropin, inotropna zdravila in kalcijeve ione.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, oznaka ATC: C07AB14

#### Mehanizem delovanja/farmakodinamični učinki

Landiolol je zelo selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta-1 (selektivnost za blokado adrenergičnih receptorjev beta-1 je 255-krat večja kot za blokado receptorjev beta-2), ki zavira pozitivne kronotropne učinke kateholaminov adrenalina in noradrenalina na srce, kjer se pretežno nahajajo adrenergični receptorji beta-1. Tako kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta domnevno tudi landiolol zmanjša simpatično stimulacijo in tako zmanjša srčno frekvenco, zmanjša spontano proženje ektopičnih fokusov, upočasnji prevajanje in podaljša refraktarno periodo AV vozla. Landiolol in vitro nima stabilizacijskega delovanja na membrano niti intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja. V predkliničnih in kliničnih študijah je landiolol nadzoroval tahikardijo z ultrakratkim delovanjem, s hitrim začetkom in koncem delovanja, ter je deloval antiishemično in kardioprotektivno

#### Klinična učinkovitost in varnost

Na podlagi podatkov v objavljenih kliničnih študijah so z landiololom zdravili 991 bolnikov s perioperativnimi ali paroksizmalnimi supraventrikularnimi tahiaritmijami (SVT). Opazovani dogodek učinkovitosti je bila upočasnitev srčne frekvence in/ali konverzija v sinusni ritem (za zdravljenje sinusne tahikardije ali SVT). Za preprečevanje perioperativne atrijske fibrilacije in za zdravljenje ali preprečevanje neželenih hemodinamskih in drugih odzivov na specifične dražljaje, povezane z invazivnimi posegi, je landiolol prejelo 3.039 bolnikov. Glavni parameter učinkovitosti v teh študijah je bil nadzor srčne frekvence in krvnega tlaka. Pri bolnikih, ki so prejeli landiolol, so ugotovili bistveno zmanjšanje srčne frekvence oziroma preprečitev porasta srčne frekvence. Iz kliničnih študij so na voljo podatki o varnosti za 1.569 bolnikov (glejte poglavje 4.8). V kontroliranih študijah so neželene učinke opazili pri 12 % bolnikov, ki so prejeli landiolol (in pri 5,8 % prejemnikov placeba, 20,5 % prejemnikov aktivne primerjalne učinkovine in 6,1 % nezdravljenih). V nekontroliranih študijah je bil delež neželenih učinkov pri prejemnikih landiolola 16 %. V raziskavi izidov zdravljenja/uporabe v obdobju trženja zdravila so z landiololom zdravili 1.257 bolnikov s peri-ali postoperativno SVT (vključno z atrijsko undulacijo). Delež neželenih učinkov je bil 8,0 %.

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Rapibloc koncentrat pri pediatrični populaciji ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Podatkov o uporabi landiolola za zdravljenje supraventrikularnih tahiaritmij z različnimi oblikami landiolola (npr. prašek za raztopino za infundiranje) pri otrocih je malo in temeljijo na objavljeni literaturi. Stalna infuzija landiolola v odmerku 4 mikrograme/kg telesne mase/min je zmanjšala srčno frekvenco in dosegla vrnitev v normalen sinusni ritem pri 3-mesečnem otroku s postoperativno junkcijsko ektopično tahikardijo (JET).

Z landiololom so zdravili štiri bolnike, stare od 14 dni do 2 let, ki se jim je perioperativno pojavila JET. Pri vseh bolnikih so srčno frekvenco uspešno nadzorovali z landiololom v odmerku od 1,0 do 10,0 mikrogramov/kg telesne mase/min. Zabeležili niso nobenih neželenih učinkov, na primer bradikardije, hipotenzije ali hipoglikemije.

Opravljen je bila retrospektivna analiza 12 bolnikov, starih od 4 dni do 5 let z diagnozo postoperativne tahiaritmije, ki so jih za znižanje srčne frekvence ali konverzijo v sinusni ritem zdravili z landiololom (povprečni vzdrževalni odmerek je bil  $6,8 \pm 0,9$  mikrograma/kg telesne mase/min).

Konverzija tahiaritmije v sinusni ritem je bila dosežena v 70,0 % primerov in povprečni čas, potreben za znižanje srčne frekvence, je bil  $2,3 \pm 0,5$  ure. Bradikardijo so opazili pri enem bolniku, zdravljenem z landiololom v odmerku 10 mikrogramov/kg telesne mase/min.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Srednja vrednost maksimalne koncentracije landiolola v plazmi po enkratnem bolusnem odmerku 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg ali 0,3 mg/kg je bila 316 ng/ml, 847 ng/ml in 1.269 ng/ml pri zdravih prostovoljcih po 15, 30 in 45 sekundah. Zaradi molekulskih značilnosti landiolola (majhna molekulska masa približno 0,5 kDa in majhna zmožnost vezave na beljakovine) ni pričakovati pomembne reabsorpcije z aktivnim transportom preko ledvičnih prevzemnih prenašalcev OAT1, OAT3 ali OCT2.

### Porazdelitev

Po enkratnem bolusnem odmerku od 100 do 300 mikrogramov/kg oziroma v stanju dinamičnega ravnovesja med infuzijo landiolola od 20 do 80 mikrogramov/kg/min je bil volumen porazdelitve landiolola od 0,3 do 0,4 l/kg.

Vezava landiolola na beljakovine je majhna (< 10%) in odvisna od odmerka.

### Biotransformacija

Landiolol se presnavlja s hidrolizo estrske skupine landiolola. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se landiolol glavnem presnavlja v plazmi, in sicer s psevdoholinesterazami in karboksilesterazami. Hidroliza sprosti ketal (alkoholno komponento), ki se nato razcepi v glicerol in aceton, in karboksilkislinsko komponento (presnovek M1), ki se nato z beta-oksidacijo spremeni v presnovek M2 (substituirana benzojska kislina). Zaviralno delovanje landiololovih presnovkov M1 in M2 na adrenergične receptorje beta-1 je 1/200 ali manj v primerjavi z delovanjem matične spojine; to kaže na zanemarljiv vpliv na farmakodinamiko, če upoštevamo največji priporočeni odmerek landiolola. Ne landiolol ne njegova presnovka M1 in M2 *in vitro* niso zavirali presnovnega delovanja različnih molekulskih vrst citokroma P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4). Ponavljajoča se intravenska uporaba landiolola pri podganah ni vplivala na vsebnost citokroma P450. Podatkov o možnem vplivu landiolola ali njegovih presnovkov na indukcijo CYP P450 ali časovno odvisno zavrtje ni na voljo.

### Izločanje

Pri človeku je glavna pot izločanja landiolola izločanje z urinom. Po intravenski uporabi se približno 75 % uporabljenega odmerka izloči v 4 urah (54,4 % kot presnovek M1 in 11,5 % kot presnovek M2). Primarna pot izločanja/odstranjevanja landiolola je z urinom; delež izločanja landiolola in njegovih glavnih presnovkov M1 in M2 z urinom je > 99 % v 24 urah.

Celotni telesni očistek landiolola je bil 66,1 ml/kg/min, 57,3 ml/kg/min in 54,1 ml/kg/min po enkratnem bolusnem odmerku 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg ali 0,3 mg/kg zdravim prostovoljcem.

Razpolovni čas izločanja landiolola je bil 3,20 – 3,63 minute po enkratnem bolusnem odmerku 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg ali 0,3 mg/kg.

### Linearnost/nelinearnost

Landiolol je imel v razponu priporočenih odmerkov linearno razmerje odmerka-plazemska koncentracija.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Jetrna okvara*

Vpliv delovanja jeter na farmakokinetiko landiolola so proučili pri šestih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (5 bolnikov s Child-Pugh A, en bolnik s Child-Pugh B, srednja vrednost koncentracije holinesteraze v plazmi -62 %) in šestih zdravih prostovoljcih. Bolniki z okvaro jeter so imeli zmanjšan volumen porazdelitve landiolola in višjo koncentracijo landiolola v plazmi za 40 %. Razpolovni čas in izločanje zdravila nista različna kot pri zdravih odraslih.

#### *Ledvična okvara*

Farmakokinetika pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila ocenjena.

## Kavkaška in azijska populacija

Med pripadniki populacije kavkaškega in japonskega porekla niso opazili večjih razlik v farmakokinetiki landiolola.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja landiolol ni prizadel plodnosti podgan in vse do odmerkov, toksičnih za samice-matere, ni neugodno vplival na embriofetalni razvoj. V študiji peri- in postnatalnega razvoja pri podganah so pri mladičih F1, deležnih velikega odmerka, pri odmerkih, toksičnih za samice-matere, opazili upočasnjeno pridobivanje telesne mase in krajše preživetje 4 dni po skotitvi. Ta učinek klinično verjetno ni pomemben, ker se je pojavil po večkratni uporabi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

hidroksipropilbetadeks  
makrogol 300  
96 odstotni etanol  
natrijev klorid  
kalijev klorid  
dinatrijev fosfat  
kalijev dihidrogenfosfat  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

Po redčenju so kemijsko in fizikalno obstojnost med uporabo dokazali za 24 ur pri 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabimo takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Ne zamrzujte.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

3 ml ampula iz brezbarvnega stekla (tipa 1), ki vsebuje 2 ml koncentrata za raztopino za injiciranje.

Pakiranje s petimi ampulami na škatlo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravila Rapibloc koncentrat ne smemo dati brez redčenja.

Samo za enkratno uporabo.

*Navodila za uporabo*

Raztopino 2 mg/ml pripravite z redčenjem 2 ml koncentrata z 8 ml ene izmed naslednjih raztopin:

- raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %),
- raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %),
- Ringerjevo raztopino,
- raztopino Ringerjevega laktata.

Podatki o pH in osmolalnosti raztopin landiolola pripravljenih za uporabo:

<b>Landiololijev klorid 20 mg/2 ml koncentrat redčen z</b>	<b>pH</b>	<b>Osmolalnost [Osm/kg]</b>
	Redčena raztopina (brez vidnih delcev)	
raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)	6,3	1,896
raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %)	6,4	1,918
Ringerjevo raztopino	6,3	1,799
raztopino Ringerjevega laktata	6,4	1,802

Redčeno raztopino je treba pregledati glede vidnih delcev in spremembe barve. Uporabiti smete le bistre in brezbarvne raztopine.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amomed Pharma GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Dunaj  
Avstrija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02273/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. 12. 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 13. 12. 2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

02. 10. 2021