

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rapibloc 300 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 300 mg landiololijevega klorida, kar ustreza 280 mg landiolola.

Po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6), en ml raztopine vsebuje 6 mg landiololijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Prašek je bele do skoraj bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Supraventrikularna tahikardija in za hitro uravnavanje frekvence prekatov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali atrijsko undulacijo perioperativno, postoperativno ali v drugih okoliščinah, ko je zaželeno kratkotrajno uravnavanje frekvence prekatov s kratkodelujočim zdravilom.
- Nekompenzacijska sinusna tahikardija, če hitra srčna frekvenca 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 titrirati individualno.

Infundiranje se običajno začne s hitrostjo 10–40 mikrogramov/kg/min, pri kateri se učinek upočasnitve srčnega utripa vzpostavi v 10–20 min.

Če je zaželen hiter nastop upočasnitve srčnega utripa (v 2–4 min), se lahko uporabi izbirni polnilni odmerek 100 mikrogramov/kg/min, ki se daje 1 min in mu sledi neprekinjeno intravensko infundiranje 10–40 mikrogramov/kg/min.

Pri bolnikih z motnjami delovanja srca je treba uporabljati manjše začetne odmerke. Navodila za odmerjanje so v razdelku »Posebne skupine bolnikov« in integrirani shemi odmerjanja.

Največji odmerek: Vzdrževalni odmerek se lahko v omejenem časovnem obdobju poveča na največ 80 mikrogramov/kg/min (glejte poglavje 5.2), če bolnikovo srčno-žilno stanje zahteva in dopušča takšno povečanje odmerka, ter če se največji dnevni odmerek ne preseže.

Največji priporočeni dnevni odmerek landiololijevega klorida je 57,6 mg/kg/dan (npr. 24-urna infuzija v odmerjanju 40 mikrogramov/kg/min).

Z infundiranjem landiolola, daljšim od 24 ur za odmerke >10 µg/kg/min, ni veliko izkušenj.

Formula za pretvarjanje neprekinjene intravenske infuzije: mikrogrami/kg/min v ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Ciljni odmerek (mikrogrami/kg/min) x telesna masa (kg)/100 = hitrost infundiranja (ml/h)

Preglednica pretvorbe (primer):

	<i>razpon odmerjanja za bolnike z motnjami delovanja srca</i>							
kg telesne mase	1 µg/kg/min	2 µg/kg/min	5 µg/kg/min	10 µg/kg/min	20 µg/kg/min	30 µg/kg/min	40 µg/kg/min	
40	0,4	0,8	2	4	8	12	16	ml/h
50	0,5	1	2,5	5	10	15	20	ml/h
60	0,6	1,2	3	6	12	18	24	ml/h
70	0,7	1,4	3,5	7	14	21	28	ml/h
80	0,8	1,6	4	8	16	24	32	ml/h
90	0,9	1,8	4,5	9	18	27	36	ml/h
100	1	2	5	10	20	30	40	ml/h

Izbirno dajanje bolusa pri hemodinamsko stabilnih bolnikih:

Formula za pretvorbo iz 100 mikrogramov/kg/min v ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Hitrost infundiranja polnilnega odmerka (ml/h) v trajanju 1 min = telesna masa (kg)

(Primer: hitrost infundiranja polnilnega odmerka 70 ml/h v trajanju 1 min za bolnika z maso 70 kg)

V primeru neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) je treba odmerek landiolola zmanjšati ali infundiranje prekiniti, bolnik pa mora biti deležen ustrezne zdravstvene obravnave, če je potrebna. V primeru hipotenzije ali bradikardije je mogoče dajanje landiolola začeti znova z manjšim odmerkom, ko se krvni tlak ali srčna frekvenca vrmeta na sprejemljivo raven. Pri bolnikih z nizkim krvnim tlakom je posebna pozornost potrebna med prilagajanjem odmerjanja in med vzdrževalnim infundiranjem.

Prehod na drugo zdravilo: Ko je frekvenca srca ustrezno nadzorovana in je klinično stanje stabilno, je mogoče opraviti prehod na druga zdravila (na primer na peroralne antiaritmike).

Če zdravnik landiolol nadomesti z drugim zdravilom, mora skrbno upoštevati označevanje in odmerjanje tega drugega zdravila. Pri prehodu na drugo zdravilo je odmerek landiolola mogoče zmanjšati takole:

- V prvi uri po uporabi prvega odmerka drugega zdravila je treba hitrost infundiranja landiolola zmanjšati za polovico (zmanjšati za 50 %).
- Po uporabi drugega odmerka drugega zdravila je treba preveriti bolnikov odziv. Če se zadovoljiv nadzor ohrani vsaj eno uro, je mogoče infundiranje landiolola prekiniti.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

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 uporabiti najmanjši delujoči odmerek.

Bolezni srca

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem levega prekata (LVEF < 40 %, CI < 2,5 l/min/m², NYHA 3–4), npr. po operaciji srca, med ishemijo ali v septičnem stanju, so bili za doseganje nadzora srčnega utripa uporabljeni manjši odmerki, od 1 mikrograma/kg/min naprej, ki so jih med natančnim spremljanjem krvnega tlaka postopoma povečali na največ 10 mikrogramov/kg/min. Ob natančnem hemodinamskem spremljanju je mogoče razmisliti o nadaljnjem povečanju odmerka, če je to potrebno in ga bolnik glede na njegovo kardiovaskularno stanje prenaša.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost landiolola pri otrocih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Rapibloc je treba pred uporabo rekonstituirati (za navodila glejte poglavje 6.6) in ga uporabiti takoj po odprtju (glejte poglavji 4.4 in 6.3).

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

Landiolol je treba dajati intravensko po centralni ali periferni liniji ter se ga ne sme dajati po isti intravenski liniji kot druga zdravila (glejte poglavje 6.6).

V nasprotju z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se po nenadnem prenehanju stalnega 24-urnega infundiranja landiolola ni pojavila odtegnitvena tahikardija. Kljub temu je treba bolnike natančno nadzirati ob prenehanju dajanja landiolola.

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, kadar domnevno ni povezano z motnjami srčnega ritma.
- Pljučna hipertenzija.
- Nezdravljen feokromocitom.
- Akuten napad astme.
- Huda metabolična acidoza, ki je ni mogoče korigirati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Rapibloc je treba pred uporabo rekonstituirati in ga uporabiti takoj po odprtju (glejte poglavje 6).

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 atrioventrikularni 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 landiolola ni priporočljivo dajati sočasno z verapamilom ali diltiazemom (glejte 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 (vazospastična angina). 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.

Landiolol je treba za nadzor ventrikularnega odziva pri bolnikih s supraventrikularnimi motnjami srčnega ritma uporabljati previdno, če ima bolnik (že obstoječe) srčno popuščanje, če je hemodinamsko oslabiljen ali če jemlje kakšna druga zdravila, ki zmanjšujejo kar koli ali vse od naslednjega: periferni upor, miokardno polnitev, krčljivost miokarda ali širjenje električnih impulzov v miokardu. Prednosti morebitnega nadzora hitrosti je treba uravnotežiti glede na nevarnost nadaljnjega zmanjševanja krčljivosti miokarda. Pri prvem znaku ali simptomu nadaljnjega poslabšanja se odmerek ne sme povečati in po potrebi se dajanje landiolola prekine, bolniki pa morajo biti deležni ustrezne zdravstvene obravnave.

Glavni presnovek landiolola (M1) 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 antagonistami 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 titrirati, da bi dosegli čim manjši še učinkoviti odmerek. V primeru bronhospazma je treba infundiranje takoj prekiniti 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).

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 titriranje landiolola in ustrezen hemodinamski nadzor.

Dajanje landiolola je treba previdno titrirati, 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 (vključno z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta), je refleksna tahikardija lahko oslABLJENA in poveča se tveganje za hipotenzijo.

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 učinek upočasnitve srčnega utripa, substrati esteraz (npr. suksametonijevim kloridom) ali zaviralci holinesteraze (npr. neostigminom), ker lahko sočasna uporaba povzroči močnejši učinek upočasnitve srčnega utripa 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 antagonisti 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 učinke 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 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.

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.

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 kliničnih preskušanjih (1.569 bolnikov) in v študijah izida zdravljenja/uporabe po prihodu zdravila na trg (1.257 bolnikov), sta hipotenzija in bradikardija (od ≥ 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> : srčni zastoj, 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, bolezni 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> : bolezni 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> : znižan krvni tlak <i>občasni</i> : depresija veznice ST na elektrokardiogramu, nenormalen srčni indeks, nenormalne vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT/GPT), nenormalne vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST/GOT), nenormalna vrednost bilirubina, nenormalno število levkocitov, nenormalno število eritrocitov, nenormalna vrednost hemoglobina, nenormalen hematokrit, nenormalno število trombocitov, nenormalne vrednosti laktat-dehidrogenaze

	<p>v krvi, nenormalne vrednosti sečnine v krvi, zvišane vrednosti kreatinina v krvi, nenormalne vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi, nenormalne vrednosti celokupnih beljakovin, nenormalne vrednosti albumina v krvi, nenormalna koncentracija natrija v krvi, nenormalne vrednosti kalija v krvi, nenormalna vrednost holesterola v krvi, nenormalne vrednosti trigliceridov v krvi, prisotnost beljakovin v urinu</p> <p><i>redki:</i> zvišanje krvnega tlaka, inverzija vala T na elektrokardiogramu, elektrokardiogram: podaljšan kompleks QRS, upočasnitev srčne frekvence, zvišanje pljučnega arterijskega tlaka, znižanje PO₂, nenormalno število nevtrofilcev, nenormalne vrednosti alkalne fosfataze v krvi, nenormalna levkocitna alkalna fosfataza, nenormalne vrednosti prostih maščobnih kislin, nenormalna koncentracija klorida v krvi, glukoza v urinu</p>
--	---

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 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 so hipotenzijo opažali 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, opisani v zvezi z uporabo landiolola v kliničnih preskušanjih in med spremljanjem po prihodu zdravila na trg, 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
spletna stran: 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, hiperkaliemija.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba dajanje landiolola nemudoma prekiniti.

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. Potrebna je lahko umetna ventilacija. 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, upočasni 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

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rapibloc za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje ali preprečevanje supraventrikularnih motenj srčnega ritma. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Podatkov o uporabi landiolola za zdravljenje supraventrikularnih tahiaritmij 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 9 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, zdravljemem z landiololom v odmerku 10 mikrogramov/kg telesne mase/min.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Med stalnim intravenskim infundiranjem je koncentracija landiolola v krvi dosegla stanje dinamičnega ravnovesja približno 15 minut po začetku dajanja. Stanje dinamičnega ravnovesja je mogoče doseči tudi hitreje (v 2 do 5 minutah) s shemo, ki uporablja večji polnilni odmerek, infundiran 1 minuto, nato pa stalno infundiranje z manjšim odmerkom.

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih je bila povprečna največja koncentracija landiolola v plazmi po enkratnem bolusnem odmerku 100 mikrogramov/kg landiolola 0,294 mikrogramov/ml. Koncentracija v plazmi je bila v stanju dinamičnega ravnovesja 2 uri po infundiranju 10 mikrogramov/kg/min 0,2 mikrograma/ml, 20 mikrogramov/kg/min 0,4 mikrograma/ml in 40 mikrogramov/kg/min 0,8 mikrograma/ml.

V študiji, ki je vključevala bolnike z atrijsko fibrilacijo ali atrijsko undulacijo, je ena skupina do 190 minut prejela odmerke 40 mikrogramov/kg/min brez večanja odmerka, kar je povzročilo najvišje plazemske koncentracije 0,52–1,77 mikrograma/ml. V študijski skupini, ki je 14–174 minut prejela odmerke, povečane na največ 80 mikrogramov/kg/min, so opazili najvišje plazemske koncentracije 1,51–3,33 mikrograma/ml.

Zaradi molekularnih značilnosti landiolola (majhna molekularna 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 infundiranjem landiolola v odmerku 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 je odvisna od odmerka.

Biotransformacija

Landiolol se presnavlja s hidrolizo estrske skupine. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se landiolol v 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 in trajanje infundiranja.

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 po enkratnem bolusnem odmerku 100 mikrogramov/kg in 57 ml/kg/min v stanju dinamičnega ravnovesja po 20-urnem stalnem infundiranju v odmerku 40 mikrogramov/kg/min.

Razpolovni čas izločanja landiolola je bil 3,2 minute po enkratnem bolusnem odmerku 100 mikrogramov/kg in 4,52 minute v stanju dinamičnega ravnovesja po 20-urnem stalnem infundiranju v odmerku 40 mikrogramov/kg/min.

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 imajo zmanjšan volumen porazdelitve landiolola in višjo koncentracijo landiolola v plazmi za 40 %. Razpolovni čas in izločanje zdravila se ne razlikujeta od tistih 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, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Landiolol ni pokazal reproduktivne ali toksičnosti v razvoju pri klinično pomembnih hitrostih infundiranja in ravneh izpostavljenosti. Najnižja ugotovljena NOAEL (raven brez opaznega škodljivega učinka) je bila 25 mg/kg/min v embriofetalni študiji pri podganah, kar je 100-krat več od največje klinične hitrosti infundiranja.

Izločanje landiolola v mleko so opazili po i.v. bolusnem dajanju 1 mg/kg landiolola podganam v laktaciji, medtem ko so ravni presegle plazemske koncentracije pri materi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol E421
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji 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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 ml viala iz brezbarvnega stekla (tipa 1) z zamaškom iz bromobutilne ali klorobutilne gume in aluminijasto snemljivo zaporko.

Pakiranje z 1 vialo vsebuje prašek za raztopino za infundiranje s 300 mg landiololijevega klorida.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila Rapibloc ne smemo dati brez rekonstituiranja.

Navodila za uporabo

1 vialo rekonstituirajte s 50 ml ene izmed naslednjih raztopin:

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

- Ringerjevo raztopino,
- raztopino Ringerjevega laktata.

Bel do skoraj bel prašek, ki se po rekonstituciji popolnoma raztopi. Previdno mešajte, dokler ne nastane bistra raztopina. Rekonstituirano 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/16/02273/002

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

4. 11. 2022