

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rapibloc 300 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 300 mg landiololklorida, što odgovara 280 mg landiolola.

Nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6), svaki ml sadrži 6 mg landiololklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Landiolol je indiciran u odraslih za:

- Supraventrikularnu tahikardiju i brzu kontrolu frekvencije ventrikula u bolesnika s fibrilacijom ili undulacijom atrijske u perioperacijskim, poslijeoperacijskim ili drugim okolnostima kad je poželjna kratkotrajna kontrola frekvencije ventrikula kratkodjelujućim lijekom.
- Nekompenziranu sinusnu tahikardiju kad je, prema prosudbi liječnika, potrebno specifično liječenje ubrzanog rada srca.

Landiolol nije namijenjen za kronična stanja

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Landiolol je namijenjen intravenskoj primjeni u bolničkim uvjetima. Samo odgovarajuće osposobljeni zdravstveni stručnjaci smiju primjenjivati landiolol. Dozu landiolola treba individualno prilagoditi.

Infuzija se obično započinje brzinom od 10 - 40 mikrograma po kg tjelesne težine u minuti, pri kojoj usporavanje srčane frekvencije nastupa unutar 10 - 20 minuta.

Ako je poželjno brzo usporavanje srčane frekvencije (unutar 2 do 4 minute), može se razmotriti udarna doza od 100 mikrogram/kg/min tijekom 1 minute, nakon koje slijedi kontinuirana intravenska infuzija od 10 - 40 mikrogram/kg/min.

U bolesnika sa srčanom disfunkcijom i septičkim šokom moraju se primijeniti manje početne doze. Upute za doziranje navedene su u dijelu Posebne skupine bolesnika te u integriranoj shemi doziranja.

Maksimalna doza: Doza održavanja smije se povećati do 80 mikrogram/kg/min tijekom kraćeg vremenskog razdoblja (vidjeti dio 5.2), ako kardiovaskularni status bolesnika zahtijeva i dopušta takvo povećanje doze te ako nije prekoračena maksimalna dnevna doza.

Maksimalna preporučena dnevna doza landiololklorida je 57,6 mg/kg/dan (npr. 40 mikrogram/kg/min tijekom 24 sata).

Iskustva s primjenom infuzije landiolola dužom od 24 sata za doze > 10 µg/kg/min su ograničena.

Formula za pretvorbu za kontinuiranu intravensku infuziju: mikrogram/kg/min u ml/h
(Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Ciljna doza (mikrogram/kg/min) x tjelesna težina (kg) / 100 = brzina infuzije (ml/h)

Tablica za pretvorbu (primjer):

kg tjelesne težine	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

Moguća primjena bolusa za hemodinamički stabilne bolesnike:

Formula za pretvorbu 100 mikrogram/kg/min u ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Brzina infuzije udarne doze (ml/h) tijekom 1 minute = tjelesna težina (kg)

(Primjer: brzina infuzije udarne doze od 70 ml/h tijekom 1 minute za bolesnika od 70 kg)

U slučaju nuspojave (vidjeti dio 4.8), dozu landiolola treba smanjiti ili privremeno prekinuti infuziju, a bolesnike po potrebi odgovarajuće liječiti. U slučaju hipotenzije ili bradikardije, s primjenom landiolola smije se ponovo početi u manjoj dozi nakon što se krvni tlak ili srčana frekvencija vrate na prihvatljive vrijednosti. U bolesnika s niskim sistoličkim krvnim tlakom potreban je izniman oprez pri prilagodbi doze i tijekom infuzije održavanja.

Prijelaz na zamjenski lijek: Nakon postizanja zadovoljavajuće kontrole srčane frekvencije i stabilnog kliničkog stanja, može se prijeći na zamjenski lijek (kao što su oralni antiaritmici).

Kad se landiolol zamijeni drugim lijekom, liječnik mora pažljivo provjeriti označivanje i doziranje zamjenskog lijeka. Ako se prelazi na zamjenski lijek, doza landiolola može se smanjivati na sljedeći način:

- Unutar prvog sata od primjene prve doze zamjenskog lijeka, brzinu infuzije landiolola smanjiti za polovinu (50 %).
- Nakon primjene druge doze zamjenskog lijeka treba provjeriti odgovor bolesnika i ako je postignuta zadovoljavajuća kontrola tijekom najmanje jednog sata, infuziju landiolola može se obustaviti.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre su ograničeni (vidjeti dio 5.2). U bolesnika sa svim stupnjevima oštećenja funkcije jetre preporučuje se pažljivo doziranje s najnižom početnom dozom.

Srčana disfunkcija

U bolesnika s poremećajem funkcije lijeve klijetke (LVEF < 40 %, CI < 2,5 l/min/m², NYHA 3-4) npr. nakon kirurškog zahvata na srcu, tijekom ishemije ili septičkih stanja, korištene su manje doze počevši od 1 mikrogram/kg/min i povećavane su u koracima uz pomno praćenje krvnog tlaka do 10 mikrogram/kg/min za postizanje kontrole srčane frekvencije. Ako je potrebno i ako bolesnik to može podnijeti s obzirom na kardiovaskularni status, mogu se razmotriti daljnja povećanja doze uz pomno hemodinamsko praćenje.

Septički šok

U bolesnika sa septičkim šokom korištene su manje doze počevši od 1 mikrogram/kg/min do najviše 40 mikrogram/kg/min za postizanje kontrole srčane frekvencije. Doza je povećavana u koracima po 1 mikrogram/kg/min s najmanjim intervalom doziranja od 20 minuta uz pomno praćenje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost landiolola u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Rapibloc se prije primjene mora rekonstituirati (za upute vidjeti dio 6.6) i upotrijebiti neposredno po otvaranju (vidjeti dijelove 4.4 i 6.3).

Landiolol se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Landiolol se mora primijeniti intravenski kroz centralni ili periferni venski kateter i ne smije se primjenjivati kroz isti intravenski kateter kroz koji se primjenjuju drugi lijekovi (vidjeti dio 6.6).

Za razliku od drugih beta blokatora, uz landiolol nije došlo do tahikardije zbog ustezanja kao odgovora na nagli prekid nakon 24-satne kontinuirane infuzije. Ipak, bolesnike treba pomno pratiti prilikom prekida primjene landiolola.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška bradikardija (manje od 50 otkucaja u minuti)
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora
- Teški poremećaj provođenja kroz AV čvor (bez elektrostimulatora srca): AV blok 2. ili 3. stupnja
- Kardiogeni šok
- Teška hipotenzija
- Dekompenzirano zatajenje srca za koje se smatra da nije povezano s aritmijom
- Plućna hipertenzija
- Neliječeni feokromocitom
- Akutni astmatski napad

- Teška, refraktorna metabolička acidoza

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rapibloc se prije primjene mora rekonstituirati i upotrijebiti neposredno po otvaranju (vidjeti dio 6).

Najčešće zabilježena nuspojava je hipotenzija koja se brzo povuče kada se smanji doza ili prekine primjena lijeka.

Praćenje

Savjetuje se neprekidno pratiti krvni tlak i EKG u svih bolesnika koji se liječe landiololom.

Preekscitacijski sindrom

Beta blokatore treba izbjegavati u bolesnika s preekscitacijskim sindromom u kombinaciji s fibrilacijom atrijske. U ovih bolesnika beta-blokada atrioventrikularnog čvora može povećati provodljivost kroz akcesorni put i dovesti do ventrikularne fibrilacije.

AV blok I. stupnja

Zbog negativnog učinka na trajanje atrioventrikularnog provođenja, u bolesnika s AV blokom I. stupnja beta blokatore treba davati uz oprez (također vidjeti dio 4.3).

Prinzmetalova angina

Beta blokatori mogu povećati broj i trajanje anginoznih napada u bolesnika s Prinzmetalovom anginom (vazospastična angina), zbog neometane vazokonstrikcije koronarnih arterija posredovane alfa receptorima. Neselektivni beta blokatori ne smiju se primjenjivati u ovih bolesnika, dok se beta-1 selektivni blokatori smiju primjenjivati samo uz krajnji oprez.

Zatajenje srca i hemodinamski ugroženi bolesnici

Primjenu landiolola radi kontrole ventrikularnog odgovora u bolesnika sa supraventrikularnim aritmijama treba provoditi s oprezom u bolesnika s (postojećim) zatajenjem srca ili kad je bolesnik hemodinamski ugrožen ili uzima druge lijekove koji smanjuju jedan od navedenih ili sve parametre: periferni otpor, punjenje srca, kontraktilnost miokarda ili širenje električnih impulsa kroz miokard. Potrebno je odvagnuti koristi od moguće kontrole frekvencije u odnosu na rizik od daljnje depresije kontraktilnosti miokarda. Kod prvog znaka ili simptoma daljnjeg pogoršanja doza se ne smije povećavati te se, ako se smatra potrebnim, primjenu landiolola treba prekinuti i bolesnika odgovarajuće liječiti.

Istodobna primjena

Istodobna primjena landiolola s verapamilom ili diltiazemom ne preporučuje se u bolesnika s poremećajem atrioventrikularne provodljivosti (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici sa šećernom bolešću

Landiolol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika sa šećernom bolešću ili u slučaju hipoglikemije. Hipoglikemija je jače izražena kod manje kardioselektivnih beta blokatora. Beta blokatori mogu prikriti prodromalne simptome hipoglikemije, kao što je tahikardija. Omaglica i znojenje, međutim, mogu biti prisutni.

Oštećenje funkcije bubrega

Vodeći metabolit landiolola (M1) izlučuje se putem bubrega i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega postoji sklonost nakupljanju.

Premda metabolit landiolola (M1) nema aktivnost beta blokatora, čak ni u dozi 200 puta većoj od one ishodišnog lijeka, landiolol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da nisu potrebne posebne mjere opreza kada se landiolol primjenjuje u bolesnika u kojih se provodi bubrežna nadomjesna terapija.

Feokromocitom

U bolesnika s feokromocitomom landiolol treba primjenjivati uz oprez i samo nakon prethodnog liječenja blokatorima alfa receptora (također vidjeti dio 4.3).

Bronhoopstruktivna bolest

Bolesnici s bronhoopstruktivnom bolešću općenito ne smiju primati beta blokatore. Zbog svoje visoke selektivnosti za beta-1 receptore i mogućnosti titracije, landiolol se može primjenjivati u bolesnika s bronhoopstrukcijom uz oprez. Landiolol treba pažljivo titrirati kako bi se primijenila najniža moguća djelotvorna doza. U slučaju bronhospazma, infuziju landiolola treba odmah prekinuti i po potrebi primijeniti beta-2 agonist. Ako bolesnik već uzima lijekove iz skupine agonista beta-2 receptora, može biti potrebno ponovno procijeniti dozu tog lijeka.

Bolesti periferne cirkulacije

U bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentne klaudikacije) beta blokatore treba primjenjivati s velikim oprezom jer može doći do pogoršanja tih poremećaja.

Beta blokatori mogu povećati osjetljivost na alergene i ozbiljnost anafilaktičkih reakcija. U bolesnika koji uzimaju beta blokatore može izostati odgovor na doze adrenalina koje se uobičajeno primjenjuju za liječenje anafilaktičkih reakcija (također vidjeti dio 4.5).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antagonisti kalcija

Antagonisti kalcija, kao što su derivati dihidropiridina (npr. nifedipin), mogu povećati rizik od hipotenzije. U bolesnika sa srčanom insuficijencijom istodobno liječenje beta blokatorima može dovesti do zatajenja srca. Preporučuje se pažljiva titracija doze landiolola i odgovarajuće praćenje hemodinamskih parametara.

Antiaritmici

Dozu landiolola treba oprezno titrirati ako se primjenjuje istodobno s verapamilom, diltiazemom, antiaritmici klase I, amiodaronom ili pripravcima digitalisa jer istodobna primjena može rezultirati značajnim smanjenjem srčane funkcije i/ili poremećajima atrioventrikularne provodljivosti.

Landiolol se ne smije primjenjivati istodobno s verapamilom ili diltiazemom u bolesnika s poremećajima atrioventrikularne provodljivosti (vidjeti dio 4.4).

Antidijabetici

Istodobna primjena landiolola i inzulina ili oralnih antidijabetika može pojačati učinak snižavanja razine šećera u krvi. Kad se ti lijekovi primjenjuju istodobno treba voditi računa o razini šećera u krvi, jer beta adrenergička blokada može spriječiti pojavu znakova hipoglikemije kao što je tahikardija.

Lijekovi koji se primjenjuju tijekom anestezije

Nastavak primjene beta blokatora tijekom uvođenja u anesteziju, intubacije ili po prestanku anestezije smanjuje rizik od aritmije.

U slučaju nestabilnog intravaskularnog volumena u bolesnika ili kad se landiolol primjenjuje istodobno s antihipertenzivima (uključujući druge beta-blokatore) može doći do slabljenja refleksne tahikardije i povećanog rizika od hipotenzije.

Hipotenzivni učinci inhalacijskih anestetika mogu biti pojačani primjenom landiolola. Kako bi se održala željena hemodinamika, dozu jednog ili drugog lijeka može se prilagoditi po potrebi.

Primjenu landiolola treba titrirati uz oprez kod istodobne primjene s anestetikima koji smanjuju srčanu frekvenciju, supstratima esteraze (npr. suksametonijklorid) ili inhibitorima kolinesteraze (npr. neostigmin) jer istodobna primjena može pojačati učinak smanjenja srčane frekvencije ili produljiti učinak landiolola.

U *in vitro* ispitivanju na uzorcima ljudske plazme nađeno je da istodobna primjena suksametonija može povećati maksimalnu koncentraciju landiolola u krvi za oko 20 %. Inhibicija antagonistima može također uzrokovati produljenje neuromuskularne blokade izazvane suksametonijem.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti hipotenzivne učinke beta blokatora.

Poseban oprez potreban je kod istodobne primjene beta blokatora s floktafeninom.

Lijekovi s antihipertenzivnim djelovanjem (uključujući antidepressive, antipsihotike itd.)

Istodobna primjena landiolola i tricikličkih antidepressiva, barbiturata, fenotiazina ili drugih antihipertenzivnih lijekova može pojačati učinak sniženja krvnog tlaka. Kako bi se izbjegla neočekivana hipotenzija, dozu landiolola treba pažljivo prilagoditi. Poseban oprez potreban je pri primjeni amisulprida.

Kombinacija landiolola s ganglijskim blokatorima može pojačati hipotenzivni učinak.

Simpatomimetici

Ako se primjenjuje istodobno sa simpatomimetičkim lijekovima koji imaju učinak beta-adrenergičkih agonista, učinak landiolola može izostati. Savjetuje se prilagoditi dozu jednog od lijekova prema odgovoru bolesnika ili razmotriti primjenu drugih lijekova.

Lijekovi koji smanjuju zalihe kateholamina

Lijekovi koji smanjuju zalihe kateholamina (npr. rezerpin, klonidin, deksmedetomidin) mogu imati aditivni učinak kad se primjenjuju istodobno s beta blokatorima. Bolesnici koji se istodobno liječe landiololom i lijekom koji smanjuje zalihe kateholamina moraju se stoga pomno pratiti zbog znakova hipotenzije ili izrazite bradikardije.

Istodobna primjena klonidina i beta blokatora povećava rizik od povratne (engl. *rebound*) hipertenzije. Premda učinak povratne hipertenzije nije zabilježen 24 sata nakon primjene landiolola, takav se učinak ne može isključiti ako se landiolol primjenjuje u kombinaciji s klonidinom.

Heparin

Kad se heparin primjenjuje intravenski tijekom infuzije landiolola u bolesnika tijekom kardiovaskularnog operativnog zahvata, zabilježeni su pad koncentracije landiolola u plazmi za 50 %, zajedno sa sniženjem krvnog tlaka izazvanim heparinom i produljenje vremena cirkulacije landiolola. Pritom nije došlo do promjene srčane frekvencije.

Interakcije s drugim lijekovima

Anafilaktičke reakcije uzrokovane drugim lijekovima mogu biti ozbiljnije u bolesnika koji uzimaju beta blokatore. Takvi bolesnici mogu biti rezistentni na liječenje uobičajenom dozom adrenalina, ali je intravenska injekcija glukagona učinkovita (također vidjeti dio 4.4).

Potencijal za interakciju M1 i M2 metabolita landiolola s istodobno primijenjenim lijekovima nije poznat. Farmakodinamički učinci metabolita ne smatraju se klinički značajnima (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni landiolola u trudnica su ograničeni. U jedinom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u 32 bolesnice u kojih je planiran porod carskim rezom, primijenjeno je 200 mikrogram/kg landiolola u vrijeme uvođenja u anesteziju što je ublažilo hemodinamski odgovor na endotrahealnu intubaciju. Nisu prijavljene nuspojave. Nisu uočene razlike fetalnog Apgar indeksa u 1. i 5. minuti između slučajeva u kojima je primijenjen landiolol i u kojima nije primijenjen. Zbog visoke beta-1 selektivnosti, landiolol nije utjecao na kontrakcije uterusa. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na klinički značajne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu landiolola tijekom trudnoće.

Na temelju farmakološkog djelovanja beta blokatora, u kasnijem razdoblju trudnoće treba uzeti u obzir nuspojave u fetusa i novorođenčeta (osobito hipoglikemije, hipotenzije i bradikardije).

Ako se liječenje landiololom smatra neophodnim, treba pratiti uteroplacentarni protok krvi i fetalni rast. Novorođenče treba pomno pratiti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se landiolol ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se landiolol izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja landiololom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave landiolola prijavljene u kliničkim ispitivanjima (2382 bolesnika) i izvještajima o ishodima liječenja / primjeni nakon stavljanja lijeka u promet (1257 bolesnika) bile su hipotenzija i bradikardija (≥ 1 do < 10 %).

Nuspojave u tablici prikazane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

b. Tablični prikaz nuspojava

Infekcije i infestacije	<i>manje često</i> : pneumonija* <i>rijetko</i> : mediastinitis*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>manje često</i> : trombocitopenija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>manje često</i> : hiponatrijemija* <i>rijetko</i> : hiperglikemija
Poremećaji živčanog sustava	<i>manje često</i> : cerebralna ishemija*, glavobolja <i>rijetko</i> : cerebralni infarkt, cerebrovaskularni događaj, napadaji
Srčani poremećaji	<i>često</i> : bradikardija <i>manje često</i> : fibrilacija atrijske, srčani zastoj*, sinusni arrest, tahikardija* <i>rijetko</i> : infarkt miokarda*, tahikardija ventrikula*, sindrom niskog minutnog volumena srca*, atrioventrikularni blok*, blok desne grane*, supraventrikularna ekstrasistola, ventrikularna ekstrasistola
Krvožilni poremećaji	<i>često</i> : hipotenzija <i>manje često</i> : hipertenzija* <i>rijetko</i> : šok*, navala vrućine*
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja	<i>manje često</i> : edem pluća <i>rijetko</i> : astma*, respiratorni distres*, poremećaj disanja*, bronhospazam, dispneja*, hipoksija*
Poremećaji probavnog sustava	<i>manje često</i> : povraćanje, mučnina <i>rijetko</i> : nelagoda u trbuhu, naslage u ustima, zadah iz usta
Poremećaji jetre i žuči	<i>manje često</i> : poremećaj jetre*, hiperbilirubinemija*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>rijetko</i> : eritem, hladan znoj*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>rijetko</i> : grčevi u mišićima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>rijetko</i> : zatajenje bubrega*, akutna ozljeda bubrega, oligurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>rijetko</i> : pireksija*, zimica*, nelagoda u prsnoj koži*, bol na mjestu primjene <i>nepoznato</i> : bol na mjestu primjene, reakcije na mjestu primjene, osjećaj pritiska
Pretrage	<i>često</i> : pad krvnog tlaka <i>manje često</i> : abnormalna vrijednost alanin aminotransferaze (ALT)*, abnormalna vrijednost aspartat aminotransferaze (AST)*, povišena razina transferaze, abnormalan broj eritrocita*, abnormalna vrijednost hemoglobina*, abnormalan hematokrit*, abnormalan broj trombocita*, abnormalna vrijednost laktat dehidrogenaze u krvi, abnormalna vrijednost ureje u krvi*, povišena razina kreatinina u krvi*, abnormalna vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi*, abnormalna razina ukupnih proteina*, abnormalna razina albumina u krvi*, abnormalna razina kalija u krvi*, abnormalna razina kolesterola u krvi*, abnormalan broj leukocita* <i>rijetko</i> : depresija ST-segmenta u EKG-u, inverzija T-vala u EKG-u*, produljenje QRS kompleksa u EKG-u, povišen tlak u plućnim arterijama*, snižen PO_2 *, povišena razina ureje u urinu*, abnormalan broj neutrofila*

	abnormalna vrijednost alkalne fosfataze u krvi*, abnormalna razina leukocitne alkalne fosfataze, abnormalna razina slobodnih masnih kiselina, abnormalna razina klorida u krvi, glukoza u urinu*, abnormalna razina triglicerida u krvi*, proteini u urinu*
--	---

* učestalost se temelji na zbirnoj analizi podataka iz 42 ispitivanja (tj. kontroliranih placebom, aktivno kontroliranih, kontroliranih bez terapije, kao i nekontroliranih) u kojima su ukupno 2264 bolesnika liječena landiololom

c. Opis odabranih nuspojava

U ispitivanjima landiolola nakon stavljanja lijeka u promet (ispitivanje ishoda liječenja/primjene) učestalost nuspojava bila je 0,8 % za hipotenziju i 0,7 % za bradikardiju (od 1257 bolesnika). Svi slučajevi hipotenzije i bradikardije povezani s liječenjem landiololom u opisanim ispitivanjima riješeni su ili poboljšani, bez ikakvih intervencija ili nekoliko minuta od prekida liječenja landiololom i/ili dodatnog liječenja.

Ozbiljne nuspojave na temelju kliničkih ispitivanja / ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet: šok zbog izrazite hipotenzije prijavljen je u jednog bolesnika s teškim krvarenjem u perioperacijskom kliničkom ispitivanju (događaj je riješen 10 minuta nakon ukidanja landiolola, prostaglandina i isoflurana). Srčani zastoj, kompletan AV blok, sinusni arrest i teška bradikardija prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja liječenja landiololom nakon stavljanja lijeka u promet većinom su se javile kao komplikacije u starijih bolesnika, te bolesnika s hipertenzijom ili bolestima srca.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju pojave ovih specifičnih nuspojava navedene su u dijelu 4.2.

d. Druge posebne populacije

U ispitivanju LANDI-SEP u bolesnika sa sepsom, nuspojave povezane s landiololom uključivale su hipotenziju (5 slučajeva u 5/98 [5,1 %] bolesnika), bradikardiju (3 slučaja u 2/98 [2,0 %] bolesnika) ili smanjenu frekvenciju srca (1 slučaj u 1/98 [1,0 %] bolesnika), disfunkciju srca (1 slučaj u 1/98 [1,0 %] bolesnika), sindrom niskog minutnog volumena (1 slučaj u 1/98 [1,0 %] bolesnika), porast razine jetrenih enzima (1 slučaj u 1/98 [1,0 %] bolesnika), porast razine mliječne kiseline u krvi (1 slučaj u 1/98 [1,0 %] bolesnika) i poliuriju (1 slučaj u 1/98 [1,0 %] bolesnika).

Podaci o sigurnosti primjene landiolola u starijih osoba su ograničeni. Obzirom da nuspojave također mogu nastati uslijed istodobne primjene drugih lijekova ili od anestezije, treba uzeti u obzir nedoumice vezane uz sigurnosni profil landiolola.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja mogu nastupiti sljedeći simptomi: teška hipotenzija, teška bradikardija, AV blok, zatajenje srca, kardiogeni šok, srčani arrest, bronhospazam, respiratorno zatajenje, gubitak svijesti do kome, konvulzije, mučnina, povraćanje, hipoglikemija i hiperkalijemija.

U slučaju predoziranja primjena landiolola mora se odmah obustaviti.

Vrijeme do nestanka simptoma predoziranja ovisit će o količini primijenjenog landiolola. Iako djelovanje landiolola na smanjenje srčane frekvencije nakon prekida primjene naglo opada, kada se primjena prekine pri terapijskim dozama to može potrajati dulje od 30 minuta. Može biti potrebna primjena umjetnog disanja. Na temelju uočenih kliničkih učinaka potrebno je razmotriti primjenu sljedećih općih mjera:

- *Bradikardija*: intravenski treba primijeniti atropin ili drugi antikolinergički lijek, a potom beta-1 agonist (dobutamin, itd.). Ako liječenje bradikardije nije zadovoljavajuće, može biti potreban elektrostimulator srca.
- *Bronhospazam*: potrebno je primijeniti beta-2 simpatomimetike u aerosolu. Ako to nije dovoljno, treba razmotriti intravensku primjenu beta-2 simpatomimetika ili aminofilina
- *Simptomatska hipotenzija*: intravenska primjena tekućina i/ili vazopresora.
- *Kardiovaskularna depresija ili kardiogeni šok*: mogu se primijeniti diuretici (u slučaju plućnog edema) ili simpatomimetici. Doza simpatomimetika (ovisno o simptomima: dobutamin, dopamin, noradrenalin, adrenalin itd.) ovisi o terapijskom učinku. U slučaju potrebe daljnjeg liječenja, intravenski se mogu dati sljedeći lijekovi: atropin, inotropni lijekovi, ioni kalcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori beta-receptora, selektivni
ATK oznaka: C07AB14

Mehanizam djelovanja / Farmakodinamički učinci

Landiolol je visoko selektivni antagonist beta-1 adrenoreceptora (njegova je selektivnost za beta-1 receptore 255 puta veća od selektivnosti za beta-2 receptore) koji inhibira pozitivne kronotropne učinke kateholamina adrenalina i noradrenalina na srce, u kojem se većinom nalaze beta-1 receptori. Čini se da landiolol, kao i drugi beta blokatori, smanjuje djelovanje simpatikusa, što dovodi do smanjenja srčane frekvencije, redukcije spontanih izbijanja ektopičnih stimulatora srca, usporavanja provodljivosti i produljenja refraktornog perioda AV čvora. U kliničkim ispitivanjima tahikardija se kontrolirala landiololom uz vrlo brz nastup i prekid djelovanja, a uz to se pokazalo da ima i antiishemijske i kardioprotektivne učinke.

Klinička djelotvornost

Na temelju podataka iz 21 objavljenog kliničkog ispitivanja, 1369 bolesnika s perioperativnim ili paroksizmalnim supraventrikularnim tahiaritmijama (PSVT) liječeno je landiololom. Mjera ishoda djelotvornosti određena je smanjenjem srčane frekvencije i/ili konverzijom u sinusni ritam pri liječenju sinusne tahikardije ili PSVT-a. Za sprječavanje perioperativne fibrilacije atrija i liječenje ili prevenciju štetnih hemodinamskih i drugih odgovora na specifične podražaje vezane uz invazivne postupke, 3039 bolesnika liječeno je landiololom. U ovim ispitivanjima vodeći parametri djelotvornosti bili su kontrola srčane frekvencije i krvnog tlaka. U bolesnika liječenih landiololom zabilježeno je značajno smanjenje srčane frekvencije ili sprječavanje šubova porasta srčane frekvencije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rapibloc u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje ili prevenciju supraventrikularnih aritmija. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Podaci o liječenju supraventrikularnih tahiaritmija u djece su ograničeni i temelje se na objavljenoj literaturi. Kontinuirana infuzija landiolola u dozi od 4 mikrograma po kg tjelesne težine uminuti smanjila je srčanu frekvenciju i vratila sinusni ritam u normalu u 3-mjesečnog dojenčeta s postoperativnom spojom ektopičnom tahikardijom (engl. *junctional ectopic tachycardia*, JET).

Četiri bolesnika u dobi od 14 dana do 2 godine u kojih se razvio perioperativni JET liječeno je landiololom. U svih je bolesnika landiolol primijenjen u rasponu doze od 1,0 do 10,0 mikrograma po kg tjelesne težine u minuti postigao zadovoljavajući stupanj kontrole srčane frekvencije. Nisu zabilježene nuspojave kao što su bradikardija, hipotenzija ili hipoglikemija.

U retrospektivnoj analizi 12 bolesnika u dobi od 4 dana do 9 godina s dijagnozom postoperativnih tahiaritmija liječeno je landiololom (prosječna doza održavanja bila je $6,8 \pm 0,9$ mikrograma po kg tjelesne težine u minuti) radi smanjenja srčane frekvencije ili konverzije u sinusni ritam. Konverzija tahiaritmije u sinusni ritam provedena je u 70,0 % slučajeva, a prosječno vrijeme potrebno za smanjenje srčane frekvencije bilo je $2,3 \pm 0,5$ sati. Bradikardija je zabilježena u jednog bolesnika liječenog landiololom u dozi od 10 mikrograma po kg tjelesne težine u minuti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kad se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom, koncentracija landiolola u krvi dostiže vrijednost u stanju dinamičke ravnoteže otprilike 15 minuta od početka primjene. Stanje dinamičke ravnoteže također se može postići brže (u 2 - 5 minuta) s režimima u kojima se primjenjuje viša udarna doza infundirana kroz 1 minutu, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija niže doze.

Apsorpcija

U zdravih dobrovoljaca, prosječna vršna koncentracija landiolola u plazmi bila je 0,294 mikrogram/ml nakon primjene pojedinačnog bolusa od 100 mikrogram/kg. Razina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže nakon 2-satne infuzije bila je 0,2 mikrogram/ml uz dozu od 10 mikrogram/kg/min, 0,4 mikrogram/ml uz dozu od 20 mikrogram/kg/min te 0,8 mikrogram/ml uz dozu od 40 mikrogram/kg/min.

U ispitivanju koje je uključivalo bolesnike s fibrilacijom ili undulacijom atrijske, jedna je skupina primala dozu od 40 mikrogram/kg/min najduže 190 minuta bez povišenja doze, što je rezultiralo vršnim koncentracijama u plazmi u rasponu od 0,52 do 1,77 mikrogram/ml. U ispitivanoj skupini koja je primala doze povećane do 80 mikrogram/kg/min tijekom 14 do 174 minute, zabilježene su vršne koncentracije u plazmi u rasponu od 1,51 do 3,33 mikrogram/ml.

Zbog molekularnih svojstava landiolola (mala molekularna težina od približno 0,5 kDa i nizak kapacitet vezanja za proteine), ne očekuje se značajna reapsorpcija aktivnim transportom pomoću prijenosnika OAT1, OAT3 ili OCT2 u bubrežima.

Distribucija

Volumen distribucije landiolola bio je od 0,3 l/kg do 0,4 l/kg nakon pojedinačne primjene bolusa u dozi od 100 do 300 mikrogram/kg ili u stanju dinamičke ravnoteže tijekom infuzije landiolola u dozama od 20 do 80 mikrogram/kg/min.

Vezanje landiolola za proteine je nisko (< 10 %) i ovisno je o dozi.

Biotransformacija

Landiolol se metabolizira hidrolizom esterskog dijela molekule. *In vitro* i *in vivo* podaci upućuju da se landiolol većinom metabolizira u plazmi pomoću pseudokolinesteraza i karboksilesteraza. Hidrolizom se oslobađa ketal (alkoholna komponenta), koji se zatim cijepa na glicerol, aceton i komponentu karboksilne kiseline (metabolit M1) koji zatim podliježe beta-oksidaciji i prelazi u metabolit M2 (supstituiranu benzojevu kiselinu). Aktivnost metabolita landiolola M1 i M2 kao blokatora beta-1 adrenoreceptora je 1/200 ili manje od ishodišne komponente, što ukazuje na zanemariv učinak na farmakodinamiku kada se uzmu u obzir maksimalne preporučene doze i trajanje infuzije landiolola.

Ni landiolol, niti metaboliti M1 i M2 ne pokazuju inhibicijske učinke na metaboličku aktivnost različitih citokrom P450 izoenzima (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) *in vitro*. Količina citokroma P450 u štakora nakon ponovljene intravenske primjene landiolola ostala je nepromijenjena. Nema raspoloživih podataka o mogućem učinku landiolola ili njegovih metabolita na indukciju CYP P450 ili inhibiciju ovisnu o vremenu.

Eliminacija

Glavni put ekskrecije landiolola u ljudi je urin. Nakon intravenske primjene oko 75 % primijenjene doze (54,4 % u obliku metabolita M1 i 11,5 % u obliku metabolita M2) izluči se unutar 4 sata. Ekskrecija/eliminacija landiolola odvija se primarno putem urina, sa stopom ekskrecije urinom za landiolol i njegove glavne metabolite M1 i M2 od > 99 % unutar 24 sata.

Ukupni tjelesni klirens landiolola bio je 66,1 ml/kg/min nakon primjene pojedinačnog bolusa od 100 mikrogram/kg i 57 mg/kg/min u stanju dinamičke ravnoteže nakon 20 sati kontinuirane infuzije landiolola u dozi od 40 mikrogram/kg/min.

Poluvijek eliminacije landiolola bio je 3,2 minute nakon primjene pojedinačnog bolusa u dozi od 100 mikrogram/kg i 4,52 minute nakon 20-satne kontinuirane infuzije landiolola u dozi od 40 mikrogram/kg/min.

Linearnost/nelinearnost

Landiolol pokazuje linearan odnos farmakokinetike i farmakodinamike (koncentracije i učinka) u rasponu preporučenih doza.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Utjecaj funkcije jetre na farmakokinetiku landiolola ispitan je u šest bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (5 bolesnika s Child-Pugh stadijem A, jedan bolesnik s Child-Pugh stadijem B, prosječna razina kolinesteraze u plazmi -62 %) i šest zdravih dobrovoljaca. Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre pokazali su smanjenje volumena distribucije landiolola i porast razine landiolola u plazmi za 40 %. Poluvijek i eliminacija lijeka ne razlikuju se od onih u zdravih odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega farmakokinetika nije procjenjivana.

Obilježja farmakokinetike landiolola ispitivana su u bolesnika (n = 7) sa septičkim šokom podvrgnutih bubrežnoj nadomjesnoj terapiji. Doprinos klirensa dijalizom u ukupnom klirensu landiolola iznosio je približno 2 % i smatra se zanemarivim. Za metabolit landiolola M1 doprinos klirensa dijalizom u ukupnom klirensu iznosio je približno 30 %. Nije uočena akumulacija landiolola niti njegovog metabolita M1 tijekom ispitivanog razdoblja od 8 sati. Rezultati kliničkog ispitivanja pokazuju da nisu potrebne posebne mjere opreza prilikom primjene landiolola u bolesnika u kojih se provodi bubrežna nadomjesna terapija.

Bijelci i Azijati

Nisu zabilježene veće razlike u farmakokinetici landiolola između bijelaca i Japanaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Landiolol nije pokazao reproduktivnu ili razvojnu toksičnost pri klinički relevantnim brzinama infuzije i razinama izloženosti. Najniža utvrđena razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) bila je 25 mg/kg/min u embriofetalnom ispitivanju na štakorima, što je 100 puta iznad maksimalne kliničke brzine infuzije.

Izlučivanje landiolola u mlijeko uočeno je nakon primjene i.v. bolusa od 1 mg/kg landiolola u štakora u laktaciji, pri čemu su razine u mlijeku premašile koncentracije u plazmi majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol E421

natrijev hidroksid E524 (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni, nakon rekonstitucije, dokazane su tijekom 24 sata pri 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika. Ne zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 50 ml od bezbojnog stakla (tip 1) s čepom od bromobutilne ili klorobutilne gume i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem.

Veličina pakiranja: 1 bočica koja sadrži prašak za otopinu za infuziju koji sadrži 300 mg landiololklorida.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rapibloc se ne smije primijeniti ako nije rekonstituiran.

Upute za primjenu

Rekonstituirati 1 bočicu s 50 ml jedne od otopina navedenih u nastavku:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %)
- otopina glukoze 50 mg/ml (5 %)
- Ringerova otopina
- Ringerov laktat

Bijeli do bjelkasti prašak potpuno se otapa nakon rekonstitucije. Nježno miješati dok se ne dobije bistra otopina. Rekonstituiranu otopinu treba pregledati radi vidljivih čestica i promjene boje. Smije se primijeniti samo bistru i bezbojnu otopinu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rapibloc 300 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-922016446

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. kolovoza 2017.

Datum obnove odobrenja: 16. lipnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17.10.2024.