

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Rapibloc 300 mg prašak za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka 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

- Supraventrikularna tahikardija i za brzu kontrolu srčane frekvencije u bolesnika s fibrilacijom atriya ili undulacijom atriya u perioperacijskim, poslijeoperacijskim ili drugim okolnostima, kad je poželjna kratkotrajna kontrola srčane frekvencije pomoću kratkodjelujućeg lijeka.
- Nekompenzirana sinusna tahikardija kad je, prema prosudbi liječnika, potrebno specifično liječenje zbog ubrzanog rada srca.

Landiolol nije namijenjen za kroničnu primjenu.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

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

Infuzija se obično započne brzinom infuzije od 10 - 40 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti, pri čemu će učinak smanjenja brzine otkucaja srca nastupiti unutar 10 - 20 minuta.

Ako je poželjan brzi početak smanjenja brzine otkucaja srca (unutar 2 do 4 minute), može se razmotriti dodatna udarna doza od 100 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti tijekom 1 minute, nakon čega slijedi kontinuirana intravenska infuzija od 10 - 40 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti.

U bolesnika sa srčanom disfunkcijom 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 se smije povisiti do 80 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti tijekom kratkog vremenskog razdoblja (vidjeti dio 5.2), ako kardiovaskularni status bolesnika zahtijeva i dozvoljava takvo povećanje doze i ako nije prekoračena maksimalna dnevna doza.

Maksimalna preporučena dnevna doza landiololklorida je 57,6 mg/kg tjelesne težine/dan (npr. 40 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti i tijekom 24 sata).

Podaci o primjeni infuzije landiolola duže od 24 sata su ograničeni za doze >10 µg/kg/min.

Formula za pretvorbu kontinuirane intravenske infuzije: iz mikrograma/kg/minuti u ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

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

Tablica za pretvorbu (primjer):

kg tjelesne težine	raspon za bolesnike sa srčanom disfunkcijom							ml/h
	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

Dodatna primjena bolusa za hemodinamički stabilne bolesnike:

Formula za pretvorbu iz 100 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti 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 sniziti ili infuziju prekinuti, a bolesnici trebaju primiti odgovarajuće medicinsko liječenje, ako je potrebno. U slučaju hipotenzije ili bradikardije, s primjenom landiolola smije se ponovo početi pri nižoj dozi i nakon što se krvni tlak ili brzina otkucaja srca vrate na prihvatljive vrijednosti. U bolesnika s niskim sistoličkim krvnim tlakom pri prilagodbi doze i tijekom infuzije održavanja potreban je izniman oprez.

**Prijelaz na zamjenski lijek:** Nakon postizanja zadovoljavajuće kontrole brzine otkucaja srca i stabilnog kliničkog statusa, može se početi s prijelazom na zamjenski lijek (poput oralnih antiaritmika).

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 sniziti kako slijedi:

- Unutar prvog sata od primjene prve doze zamjenskog lijeka, brzinu infuzije landiolola sniziti za polovinu (50%).
- Nakon primjene druge doze zamjenskog lijeka treba provjeriti odgovor bolesnika i ako je zadovoljavajuća kontrola uspostavljena kroz najkraće jedan sat, infuziju landiolola može se obustaviti.

### Posebne populacije

*Stariji bolesnici (≥ 65 godina)*

Nije potrebna prilagodba doze.

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

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

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (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/minuti/m<sup>2</sup>, NYHA 3-4) npr. nakon kirurškog zahvata na srcu, tijekom ishemije ili septičkih stanja, korištene su niže doze počevši od 1 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti i povećane su u koracima uz pomno praćenje krvnog tlaka do 10 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti za postizanje kontrole otkucaja srca. Mogu se razmotriti daljnja povećanja doze uz pomno hemodinamsko praćenje ako je potrebno i ako ih bolesnikov kardiovaskularni status može podnijeti.

### *Pedijatrijska populacija*

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

### Način primjene

Rapibloc se mora rekonstituirati prije primjene (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 primijeniti kroz isti intravenski set za infuziju s drugim lijekovima (vidjeti dio 6.6).

Za razliku od drugih beta blokatora, uz landiolol nije došlo do tahikardije uslijed ustezanja kao odgovora na nagli prekid nakon 24-satne kontinuirane infuzije. Ipak, bolesnike treba pomno pratiti kad se očekuje prekid 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)
- "Sick sinus" sindrom
- Teški poremećaj provođenja kroz AV čvor (bez električnog stimulatora srca): AV blok 2. ili 3. stupnja
- Kardiogeni šok
- Teška hipotenzija
- Dekompenzirano zatajenje srca kada se smatra da nije povezano uz aritmiju
- Plućna hipertenzija
- Neliječeni feokromocitom
- Akutni astmatski napad
- Teška, nepopravljiva metabolička acidoza

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

Landiolol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika sa šećernom bolešću ili u slučaju hipoglikemije.

Težina hipoglikemije je jače izražena kod manje kardioselektivnih beta blokatora. Beta blokatori mogu prikriti prodromalne simptome hipoglikemije, kao što je tahikardija. Omaglica i znojenje, međutim, ipak mogu biti prisutni.

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

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

Beta blokatore treba izbjegavati u bolesnika sa preekscitacijskim sindromom u kombinaciji s fibrilacijom atriya. U ovih bolesnika beta-blokada atrioventrikularnog čvora može povećati provodljivost kroz pomoćne puteve, čime brže može doći do fibrilacije ventrikla.

Zbog svog negativnog učinka na atrioventrikularno vrijeme provođenja, beta blokatore treba davati uz oprez u bolesnika sa srčanim blokom 1. stupnja (također vidjeti dio 4.3).

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

Beta blokatori mogu povećati broj i trajanje anginoznih napada u bolesnika s Prinzmetalovom anginom (vazospastična angina), zbog neometane vazokonstrukcije 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.

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

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

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

Bolesnici s bronhoopstruktivnom bolesti općenito ne smiju primati beta blokatore. Zbog svoje relativne selektivnosti za beta-1 receptore i titrabilnosti, landiolol se može primjenjivati uz oprez u bolesnika s bronhoopstrukcijom. Landiolol treba pažljivo titrirati kako bi se dobila najniža moguća djelotvorna doza. U slučaju bronhospazma, infuziju landiolola treba odmah prekinuti i po potrebi primijeniti beta<sub>2</sub> agonist. Ako bolesnik već uzima lijekove iz skupine agonista beta<sub>2</sub> receptora, možda će trebati ponovno procijeniti dozu tog lijeka.

U bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentne klaudikacije), beta blokatore treba primjenjivati s velikim oprezom, jer može nastupiti pogoršanje 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 rabe za liječenje anafilaktičkih reakcija (također vidjeti dio 4.5).

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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.

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

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

Istodobna primjena landiolola i inzulina ili oralnih antidijabetika može pojačati učinak sniženja 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 rabe tijekom anestezije*

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

U slučaju kad je volumno stanje bolesnika nestabilno ili se landiolol primjenjuje istodobno s antihipertenzivima (uključujući druge beta-blokatore) može doći do slabljenja refleksne tahikardije i povećanog rizika od hipotenzije.

Hipotenzivni učinci inhalacijskog 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 anestheticima s učinkom smanjenja brzine otkucaja srca, supstratima esteraze (npr. suksametonijklorid) ili inhibitorima kolinesteraze (npr. neostigmin), jer istodobna primjena može pojačati učinak smanjenja brzine otkucaja srca ili produljiti trajanje učinka 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 učinka suksametonijkloridom potaknute neuromuskularne blokade.

### *Interakcije s drugim lijekovima*

Kombinacija landiolola s ganglijskim blokatorima može pojačati hipotenzivni učinak.

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti hipotenzivne učinke beta blokatora.

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

Istodobna primjena landiolola i tricikličkih antidepresiva, barbiturata, fenotiazina ili drugih antihipertenzivnih lijekova može povećati učinak sniženja krvnog tlaka. Kako bi se izbjegla neočekivana hipotenzija, dozu landiolola treba pažljivo prilagoditi.

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 primjeniti druge lijekove u terapiji.

Lijekovi koji dovode do smanjenja zaliha kateholamina (npr. rezerpin, klonidin, deksmedetomidin) mogu imati aditivni učinak kad se primjenjuju 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.

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

Kad se heparin primjenjuje u venu tijekom infuzije landiolola u bolesnika na kardiovaskularnom operativnom zahvatu, zabilježeni su 50%-tni pad koncentracije landiolola u plazmi povezan s heparinom potaknutim sniženjem krvnog tlaka i porast cirkulirajućeg landiolola u plazmi. Pritom nije došlo do promjene brzine srčanih otkucaja.

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).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Nije poznato je li opseg farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih interakcija lijekova u pedijatrijskoj populaciji sličan onom u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Rapibloc u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na klinički značajne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu landiolola tijekom trudnoće.

Na temelju farmakološkog djelovanja beta blokatora, treba uzeti u obzir nuspojave u fetusa, u kasnijem razdoblju trudnoće, 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/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 (1569 ispitanika) i izvještajima o ishodu liječenja/primjeni iz postmarketinškog praćenja (1257 bolesnika) bile su hipotenzija i bradikardija ( $\geq 1$  to  $< 10$  %).



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>Rijetko:</i> Trombocitopenija, poremećaj trombocita
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> Srčani zastoj, sinusni arest, tahikardija <i>Rijetko:</i> Infarkt miokarda, tahikardija ventrikla, fibrilacija atriya, sindrom niskog minutnog volumena srca, atrioventrikularni blok (AV), blok desne grane snopa, supraventrikularna ekstrasistola (SVES), ventrikularna ekstrasistola (VES)
Krvožilni poremećaji	<i>Često:</i> Hipotenzija <i>Manje često:</i> Hipertenzija <i>Rijetko:</i> Šok, navala krvi u lice
Poremećaji dišnog sustava, prsišta 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 <i>Rijetko:</i> Hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Rijetko:</i> Eritem, hladni 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 prsnom košu, 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> Depresija ST-segmenta na EKG nalazu, neuobičajeni srčani indeks, abnormalna vrijednost alanin aminotransferaze (ALT/SGPT), abnormalna vrijednost aspartat aminotransferaze (AST/SGOT), abnormalna vrijednost bilirubina u krvi, abnormalan broj bijelih krvnih stanica, abnormalan broj crvenih krvnih stanica, abnormalna vrijednost hemoglobina, abnormalan hematokrit, abnormalan broj krvnih pločica, abnormalna vrijednost laktat dehidrogenaze u krvi, abnormalna ureja u krvi, povišen kreatinin u krvi, abnormalna kreatin fosfokinaza u krvi, abnormalan ukupan broj proteina, abnormalni albumin u krvi, abnormalni

	<p>natrij u krvi, abnormalni kalij u krvi, abnormalan kolesterol u krvi, abnormalni trigliceridi u krvi, proteini prisutni u urinu</p> <p><i>Rijetko:</i> Povišen krvni tlak, inverzija T-vala na EKG nalazu, EKG: produljenje QRS kompleksa, smanjena brzina otkucaja srca, povišen tlak u plućnoj arteriji, snižen PO<sub>2</sub>, abnormalan broj neutrofila, abnormalna vrijednost alkalne fosfataze u krvi, abnormalna leukocitna alkalna fosfataza, abnormalne slobodne masne kiseline, abnormalni kloridi u krvi, glukoza u urinu</p>
--	--

### c. Opis odabranih nuspojava

Hipotenzija i bradikardija (također vidjeti dio 4.2) bile su najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika liječenih landiololom. Hipotenzija je zabilježena u bolesnika liječenih landiololom u kliničkim ispitivanjima: u 8,5% od 948 ispitanika u kontroliranim (nasuprot 2,1% u bolesnika na placebo, 8,5% u bolesnika na aktivnom komparatoru, odnosno 5,7% bolesnika koji nisu uzimali lijekove) te u 8,6% od 581 bolesnika u nekontroliranim ispitivanjima. Bradikardija je zabilježena u bolesnika liječenih landiololom u kliničkim ispitivanjima: u 2,1% od 948 ispitanika u kontroliranim (nasuprot 0% u bolesnika na placebo, 2,5% u bolesnika na aktivnom komparatoru, odnosno 2,4% bolesnika koji nisu uzimali lijekove) te u 0,5% od 581 bolesnika u nekontroliranim ispitivanjima. Učestalost štetnih događaja iz postmarketinškog (ishod liječenja/ispitivanja) iskustva s landiololom 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 su riješeni ili poboljšani, bez aktivnosti poduzetih tijekom ili nekoliko minuta od prekida liječenja landiololom i/ili dodatnog liječenja.

Ozbiljni štetni događaji na temelju kliničkih ispitivanja/postmarketinškog praćenja: Šok zbog ekscesivne hipotenzije prijavljen je u jednog ispitanika s teškim krvarenjem u perioperacijskom kliničkom ispitivanju (događaj je riješen 10 minuta nakon ukidanja landiolola, prostaglandina i isoflurana). Srčani zastoj, kompletan AV blok, sinusni arest i teška bradikardija većinom su bile vezane uz starije bolesnike ili bolesnike s hipertenzijom ili bolestima srca kao komplikacijama.

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

Laboratorijski parametri: Abnormalne promjene u laboratorijskim vrijednostima prijavljene su u kontekstu štetnih događaja, ali su isto prijavljene i odvojeno. U kontroliranim ispitivanjima abnormalne promjene vrijednosti ALT, AST ili bilirubina zabilježene su u 5% bolesnika liječenih landiololom (n=241) i 7% onih iz kontrolne skupine (n=243). Ukupna učestalost promjena laboratorijskih parametara u ovim ispitivanjima bila je 8,7% u bolesnika liječenih landiololom i 13,6% u onih iz kontrolne skupine. Promjene laboratorijskih vrijednosti su riješene ili smanjene i nisu smatrane klinički značajnima.

Podaci o sigurnosti primjene landiolola u starijih osoba su ograničeni. Obzirom da štetni događaji također mogu nastati uslijed 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 arest, bronhospazam, respiratorno zatajenje, gubitak svijesti do kome, konvulzije, mučnina, povraćanje, hipoglikemija i hiperkalemija.

U slučaju predoziranja primjenu landiolola mora se smjesta obustaviti.



Vrijeme do nestanka simptoma predoziranja ovisit će o količini primijenjenog landiolola. Premda po završetku primjene landiolola učinak lijeka na smanjenje brzine srčanih otkucaja naglo slabi, to može trajati dulje od 30 minuta, koliko je potrebno za povlačenje simptoma kod prekida primjene terapijskih doza. Može biti potrebno primijeniti umjetno disanje. Na temelju primijećenih kliničkih učinaka potrebno je razmotriti i primjenu sljedećih općih mjera:

- *Bradikardija*: atropin ili drugi antikolinergički lijek treba primijeniti u venu i potom beta-1-stimulant (dobutamin, itd.). Ako se bradikardija ne može zadovoljavajuće liječiti, potrebno je rabiti električni stimulator srca.
- *Bronhospazam*: potrebno je primijeniti beta-2-simpatomimetike u aerosolu. Ako to nije djelotvorno, treba razmotriti primjenu beta-2-simpatomimetika ili aminofilina u venu.
- *Simptomatska hipotenzija*: primjenjuju se tekućina i/ili presorski lijekovi u venu.
- *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, u venu 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 beta-1 selektivnost je 255 puta veća od beta-2 selektivnosti) 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 djelovanja simpatikusa, rezultirajući smanjenjem brzine srčanih otkucaja, smanjenjem spontaniziranih ektopičnih stimulatora srca, smanjenjem provodljivosti i povećanjem refrakturnog perioda AV čvora. *In vitro*, landiolol ne pokazuje aktivnosti stabilizatora membrane ili intrinzičkog simpatomimetika. Landiololom kontrolirana tahikardija u nekliničkim i kliničkim ispitivanjima je kratkotrajna kontrola srčane frekvencije pomoću kratkodjelujućeg lijeka, koji pokazuje anti-ishemijski i kardioprotektivni učinak.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Na temelju podataka iz objavljenih kliničkih ispitivanja, 991 bolesnika s perioperativnom ili paroksizmalnom supraventrikularnom tahikardijom (PSVT) je liječeno landiololom. Djelotvornost je određena smanjenjem brzine otkucaja srca i/ili konverzijom sinusnog ritma pri liječenju sinusne tahikardije ili PSVT. Za sprječavanje perioperativne fibrilacije atriya i liječenje ili prevenciju štetnih hemodinamskih i drugih odgovora na specifične stimulacije vezane uz invazivne postupke, 3039 ispitanika je liječeno landiololom. U ovim ispitivanjima vodeći parametri djelotvornosti su bili kontrola brzine otkucaja srca i krvni tlak. Značajno smanjenje brzine otkucaja srca ili sprječavanje srčanih izbivanja zabilježeni su u ispitanika liječenih landiololom. Sigurnosni podaci iz kliničkih ispitivanja raspoloživi su za 1569 ispitanika (vidjeti dio 4.8). U kontroliranim ispitivanjima štetni događaji su zabilježeni u 12% ispitanika liječenih landiololom (u usporedbi s 5,8% onih koji su primali placebo, 20,5% onih koji su primali aktivni komparator, odnosno 6,1% onih koji nisu primali lijekove). U nekontroliranim ispitivanjima štetni događaji su zabilježeni u 16% ispitanika liječenih landiololom. U izvještajima o ishodu iz postmarketinškog praćenja, 1257 bolesnika s peri-/postoperacijskim SVT (uključujući treperenje atriya) su liječeni landiololom. Stopa štetnih događaja bila je 8,0%.

#### Pedijatrijska populacija

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

Podaci o liječenju supraventrikularnih tahiaritmija u djece su ograničeni i temeljeni na objavljenim literaturnim člancima. Kontinuirana infuzija landiolola od 4 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti smanjila je brzinu otkucaja srca i vratila sinusni ritam u normalu u 3-mjesečnog dojenčeta s postoperacijskom A-V spojnjom ektopičnom tahikardijom (JET).

Četiri bolesnika u dobi od 14 dana do 2 godine koji su razvili perioperacijski JET liječeno je landiololom. U svih je bolesnika landiolol primijenjen u rasponu doze od 1,0 do 10,0 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti postigao zadovoljavajući stupanj kontrole brzine otkucaja. Nisu zabilježeni štetni događaji kao što su bradikardija, hipotenzija ili hipoglikemija.

U retrospektivnoj analizi je 12 bolesnika u dobi od 4 dana do 9 godina s dijagnozom postoperacijskih tahiaritmija liječeno landiololom (s prosječnom dozom održavanja od  $6,8 \pm 0,9$  mikrograma/kg tjelesne težine/minuti) za smanjenje brzine otkucaja srca ili konverziju sinusnog ritma. Tahiaritmije su prevedene u sinusni ritam u 70,0% slučajeva, a prosječno vrijeme potrebno za postizanje smanjenja brzine otkucaja srca bilo je  $2,3 \pm 0,5$  sati. Bradikardija je zabilježena u jednog bolesnika liječenog landiololom u dozi od 10 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Kad se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom, koncentracija landiolola u krvi dostiže vrijednosti iz stanja ravnoteže 15-tak minuta od početka primjene. Stanje ravnoteže se također može postići brže (u 2 - 5 minuta) s režimima koji koriste višu udarnu dozu infundiranu kroz 1 minutu, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija nižim dozama.

### Apsorpcija

U zdravih dobrovoljaca, prosječna vršna koncentracija landiolola u plazmi bila je 0,294 mikrograma/ml nakon primjene pojedinačnog bolusa od 100 mikrograma/kg. Plazmatski nivoi u stanju ravnoteže nakon 2-satne infuzije iznosili su 0,2 mikrograma/ml za dozu od 10 mikrograma/kg/minuti, 0,4 mikrograma/ml za dozu od 20 mikrograma/kg/minuti te 0,8 mikrograma/ml za dozu od 40 mikrograma/kg/minuti.

U ispitivanju koje je uključivalo bolesnike s fibrilacijom atriya ili undulacijom atriya, jedna je skupina primala doze od 40 mikrograma/kg tjelesne težine/minuti najviše 190 minuta bez povišenja doze, što je rezultiralo vršnom koncentracijom u plazmi u rasponu od 0,52 do 1,77 mikrograma/ml. U ispitnoj skupini koja je primala doze povećane do 80 mikrograma/kg/min tijekom 14 do 174 minuta, zabilježene su vršne koncentracije u plazmi u rasponu od 1,51 do 3,33 mikrograma/ml.

Zbog molekularnih svojstava landiolola (niska molekularna težina od približno 0,5 kDa i nizak kapacitet vezanja proteina), ne očekuje se značajna reapsorpcija aktivnim transportom pomoću OAT1, OAT3 ili OCT2, transportera unosa kroz bubrege.

### 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 mikrograma/kg ili u stanju ravnoteže tijekom infuzije landiolola u dozama od 20 do 80 mikrograma/kg/minuti.

Vezanje landiolola za proteine je nisko (<10%) i ovisno 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 kako bi se dobili glicerol, aceton i komponenta karboksilne kiseline (metabolit M1) koji posljedično prolazi beta-oksidaciju 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 dnevne doze landiolola.

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

### Eliminacija

U ljudi je glavni put ekskrecije landiolola u urinu. Nakon intravenske primjene se oko 75% primijenjene doze (54,4% u obliku metabolita M1 i 11,5% u obliku metabolita M2) izluči unutar 4 sata. Primarni put ekskrecije/eliminacije landiolola je putem urina, sa stopom ekskrecije urinom za landiolol i glavne metabolite M1 i M2 od >99% unutar 24 sata.

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

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

### Linearnost/nelinearnost

Landiolol pokazuje linearan odnos farmakokinetike i farmakodinamike (doze i koncentracije) kroz raspon 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-Pughovim stadijem A, jedan bolesnik s Child-Pughovim stadijem B, prosječni nivo kolinesteraze u plazmi -62%) i u šest zdravih dobrovoljaca. Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre pokazali su smanjenje volumena distribucije landiolola i porast nivoa landiolola u plazmi za 40%. Poluvijek i eliminacija lijeka ne razlikuju se od onih u zdravih odraslih osoba.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije procjenjivana farmakokinetika.

### 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. Najniži utvrđeni NOAEL bio je 25 mg/kg/min u embrio-fetalnom ispitivanju na štakorima, što je 100 puta više od maksimalne kliničke brzine infuzije.

Izlučivanje landiolola u mlijeko uočeno je nakon primjene i.v. bolusa 1 mg/kg landiolola na štakorima u laktaciji, razine su premašile koncentracije u plazmi majke.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Manitol (E421)

Natrijev hidroksid (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

Nakon rekonstitucije, kemijska i fizička stabilnost tijekom primjene dokazane su kroz 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 zaštitnim zatvaračem s „flip-off“ kapičicom.

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

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rapibloc se ne smije primijeniti ako nije rekonstituiran.

#### *Upute za primjenu*

Rekonstituirati 1 bočicu sa 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 se kompletno otapa nakon rekonstitucije. Nježno miješati dok se ne dobije bistra otopina. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisustvo vidljivih čestica i diskoloraciju. Primijeniti treba samo prozirn 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**

24.01.2023.