

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Rapibloc 20 mg/2 ml koncentrat za otopinu za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml koncentrata sadrži 10 mg landiololklorida, što odgovara 9,35 mg landiolola.

Svaka ampula s 2 ml koncentrata za otopinu za injekciju sadrži 20 mg landiololklorida, što odgovara 18,7 mg landiolola.

Nakon razrjeđenja (vidjeti dio 6.6), svaki ml otopine sadrži 2 mg landiololklorida.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Rapibloc koncentrat sadrži 672 mg etanola (96%) u maksimalnoj pojedinačnoj dozi (izračunatoj za bolesnika tjelesne težine 70 kg). Vidjeti dio 4.4.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) i manje od 1 mmol kalija (39 mg) po ampuli, tj. zanemarive količine natrija ili kalija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za injekciju.

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina bez vidljivih čestica.

Rapibloc koncentrat ima pH vrijednost 6.9 i osmolalnost 8,13 Osm/l.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Supraventrikularna tahikardija i za brzu kontrolu srčane frekvencije u bolesnika s fibrilacijom atrijske ili undulacijom atrijske 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.

Primijeniti intravenski bolus od 0,1 do 0,3 mg/kg tjelesne težine. Preporuča se početna doza od 0,1 do 0,2 mg/kg tjelesne težine. Učinak bradikardije može trajati od 5 do 20 minuta. U slučaju nedovoljne djelotvornosti, povisiti dozu na 0,2 do 0,3 mg/kg tjelesne težine.

Prema potrebi ponoviti primjenu bolusa, do maksimalne dnevne doze od 100 mg/bolesniku/danu. Tu dozu treba podijeliti u 5-15 obroka u danu ( $5 \times 20$  mg/osobi/dozi, što odgovara  $5 \times 0,3$  mg/kg tjelesne težine do  $15 \times 7$  mg/osobi/dozi, što odgovara  $15 \times 0,1$  mg/kg tjelesne težine).

Za dulje razdoblje primjene rabiti landiolol u infuziji, pripremljen iz Rapibloc praška za otopinu za infuziju.

U slučaju nuspojave (vidjeti dio 4.8), dodatne doze landiolola treba sniziti ili izbjegavati, a bolesnici trebaju primiti odgovarajuće medicinsko liječenje, ako je potrebno. U bolesnika s niskim sistoličkim krvnim tlakom pri prilagodbi doze potreban je izniman oprez.

### Posebne populacije

*Stariji bolesnici ( $\geq 65$  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 s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre preporučuje se pažljivo doziranje s nižom početnom dozom.

Rapibloc koncentrat sadrži alkohol (vidjeti dijelove 2 i 4.4).

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost landiolola u djece u dobi od 0 do 18 godina nije još ustanovljena. Rapibloc koncentrat sadrži alkohol i stoga se njegova primjena u pedijatrijskoj populaciji ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Za primjenu u toj populaciji može biti prikladnije primijeniti drugi farmaceutski oblik (tj. Rapibloc prašak za otopinu za infuziju). Trenutno dostupni podaci s ovom formulacijom opisani su u dijelu 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Rapibloc koncentrat namijenjen je isključivo za jednokratnu upotrebu. Lijek se mora razrijediti prije primjene (za upute vidjeti dio 6.6).

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

Landiolol se mora primijeniti intravenski. Supkutano, perivaskularnu vensku ili intraarterijsku primjenu mora se izbjegavati. Kako bi se izbjegao rizik od lokalne toksičnosti, landiolol treba injicirati direktno u veliku središnju ili perifernu venu pomoću igle velikog promjera ili intravenskog katetera. Landiolol se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima kroz isti intravenski set za infuziju (vidjeti dio 6.6).

### 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
- Plućna hipertenzija
- Neliječeni feokromocitom
- Akutni astmatski napad
- Teška, nepopravljiva metabolička acidoza

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rapibloc koncentrat mora se razrijediti prije primjene (vidjeti dio 6).

Rapibloc koncentrat je hiperosmolarna otopina i može uzrokovati rizik od tromboflebitisa; potrebno je pratiti mjesto primjene injekcije. Ekstravazaciju mora se izbjegavati i, ako je otkrivena, odgovarajuće liječiti. U slučaju nehotečne ekstravaskularne primjene odabrati drugo mjesto injiciranja.

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 potrebno je izbjegavati u bolesnika sa preekscitacijskim sindromom u kombinaciji s fibrilacijom atrijske. 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 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, 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.

Kod kongestivnog zatajenja srca, beta-blokada nosi mogući rizik od daljnje depresije kontraktilnosti miokarda i izazivanja još težeg zatajenja. Kod prvog znaka ili simptoma prijetjećeg zatajenja srca primjenu landiolola potrebno je prekinuti i bolesnika odgovarajuće medicinski zbrinuti.

Primjenu landiolola, radi kontrole ventrikularnog odgovora u bolesnika sa supraventrikularnim aritmijama, treba poduzeti s oprezom 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.

Vodeći metabolit landiolola 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 potrebno je 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).

Rapibloc koncentrat sadrži 672 mg etanola (96%) u maksimalnoj pojedinačnoj dozi (izračunato za bolesnika tjelesne težine 70 kg), što odgovara manje od 17 ml piva ili 7 ml vina po dozi

#### **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 može doći do slabljenja refleksne tahikardije i povećanog rizika od hipotenzije. Anesteziolog mora biti obaviješten ako bolesnik uz landiolol prima i beta blokator.

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 bradikardije, supstratima esteraze (npr. suksametonijklorid) ili inhibitorima kolinesteraze (npr. neostigmin), jer istodobna primjena može pojačati učinak bradikardije 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 primijeniti 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 Rapibloc koncentrata u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetni učinak 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.

Rapibloc koncentrat sadrži alkohol (vidjeti dijelove 2 i 4.4).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se landiolol/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički 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.

Rapibloc koncentrat sadrži alkohol (vidjeti dijelove 2 i 4.4).

#### 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 iz stručne literature, temeljeno na kliničkim ispitivanjima (1569 ispitanika) i izvještajima o ishodu liječenja/primjeni iz postmarketinškog praćenja (1257 bolesnika) su hipotenzija i bradikardija ( $\geq 1/10$ ).

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 atrijsa, 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 sredoprsta	<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 natrij u krvi, abnormalni kalij u krvi, abnormalan kolesterol u krvi, abnormalni trigliceridi u krvi, proteini prisutni u urinu <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, leukocitna alkalna fosfataza, abnormalne slobodne masne kiseline, abnormalni kloridi u krvi, glukoza u urinu

### c. Opis odabranih nuspojave

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 arrest 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 arrest, bronhospazam, respiratorno zatajenje, gubitak svijesti do kome, konvulzije, mučnina, povraćanje, hipoglikemija i hiperkalemija.

U slučaju predoziranja ne smiju se primijeniti daljnje doze landiolola.

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. 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 spontanijih izbijanja ektopičnih stimulatora srca, smanjenjem provodljivosti i povećanjem refraktornog 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 izbijanja 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

Ne preporučuje se primjena Rapibloc koncentrata u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Podaci o liječenju supraventrikularnih tahiaritmija različitim formulacijama landiolola (tj. prašak za otopinu za infuziju) 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 spojom 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 5 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**

#### Apsorpcija

Nakon primjene pojedinačnog bolusa u dozi od 0,1 mg/kg u zdravih dobrovoljaca nakon 15 sekundi vršna koncentracija landiolola u plazmi bila je 316 ng/ml, u dozi od 0,2 mg/kg nakon 30 sekundi bila je 847 ng/ml, a u dozi 0,3 mg/kg nakon 45 sekundi bila je 1269 ng/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 landiolola. *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 0,1 mg/kg, odnosno 57,3 ml/kg/minuti nakon doze od 0,2 mg/kg i 54,1 mg/kg/minuti nakon doze od 0,3 mg/kg.

Poluvijek eliminacije landiolola bio je 3,20 – 3,63 minute nakon primjene pojedinačnog bolusa u dozama od 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg ili 0,3 mg/kg.

### Linearnost/nelinearnost

Landiolol pokazuje linearan odnos 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, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti landiolol nije smanjio plodnost u štakora i nije negativno utjecao na embriofetalni razvoj do maternalno toksičnih doza. U peri- i postnatalnim

ispitivanjima razvoja u štakora uz maternalno toksične doze su zabilježeni smanjeno dobivanje na težini i smanjeno preživljenje 4 dana nakon okota u F<sub>1</sub> potomaka na visokoj dozi. Učinak vjerojatno nije klinički značajan, jer se dogodio nakon ponovljene primjene.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Hidroksipropilbetadeks  
Makrogol 300  
Etanol (96-postotni)  
Natrijev klorid  
Kalijev klorid  
Natrijev hidrogenfosfat  
Kalijev dihidrogenfosfat  
Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

Nakon razrjeđenja, 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 smrzavati.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Uvjeti čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojne staklene ampule (staklo tip I) od 3 ml, koje sadrže 2 ml koncentrata za otopinu za injekciju. Kutija s 5 ampula.

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

Rapibloc koncentrat se ne smije primijeniti ako nije razrijeđen.

Samo za jednokratnu upotrebu.

#### *Upute za primjenu*

Za pripremu otopine koncentracije 2 mg/ml, 2 ml koncentrata razrijediti s 8 ml jedne od sljedećih otopina:

- Otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)
- Otopina glukoze 50 mg/ml (5%)
- Ringerova otopina
- Ringerova otopina s laktatom

Informacija o pH i osmolalnosti otopina landiolola spremnih za primjenu:

<b>Landioloalklorid 20 mg/2 ml koncentrat, razrijeđen s</b>	<b>pH</b>	<b>Osmolalnost [Osm/kg]</b>
	Razrijeđena otopina (bez vidljivih čestica)	
Otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)	6.3	1,896
Otopina glukoze 50 mg/ml (5%)	6.4	1,918
Ringerova otopina	6.3	1,799
Ringerova otopina s laktatom	6.4	1,802

Razrijeđenu otopinu treba vizualno pregledati na prisustvo vidljivih čestica i diskoloraciju. Primijeniti treba samo prozirnu 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**

HR-H-555892936

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07. kolovoza 2017.

Datum obnove odobrenja: 16. lipnja 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02. listopada 2021.