

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rapibloc 300 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține clorhidrat de landiolol 300 mg echivalent cu landiolol 280 mg.

După reconstituire (vezi pct 6.6), fiecare ml conține clorhidrat de landiolol 6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

- Tahicardie supraventriculară și pentru controlul rapid al frecvenței ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială sau flutter atrial perioperator, postoperator, sau alte condiții în care controlul pe termen scurt al ratei ventriculare cu un agent cu acțiune de scurtă durată este oportun.
- Tahicardie sinusală decompensată în cazul în care, în opinia medicului, frecvența cardiacă rapidă necesită o intervenție specifică.

Landiolol nu este destinat utilizării în condiții cronice.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Landiolol este destinat utilizării intravenoase într-o condiție monitorizată. Landiololul trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății trebuie să administreze landiolol. Doza de landiolol trebuie ajustată în mod individual pentru fiecare individ.

Perfuzia este inițiată în mod uzual cu o viteză de perfuzare de 10 – 40 micrograme/kg/minut, care va determina efectul de reducere a pulsului în decurs de 10 – 20 minute.

Dacă se dorește debutul rapid al efectului de reducere a pulsului (în decurs de 2 până la 4 minute), poate fi luată în considerare o doză opțională de încărcare de 100 micrograme/kg/minut timp de 1 minut, urmată de perfuzie intravenoasă continuă de 10 – 40 micrograme/kg/minut.

Trebuie utilizate doze inițiale mai scăzute pentru pacienții cu disfuncție cardiacă. Instrucțiunile de administrare a dozelor sunt furnizate la „grupe speciale de pacienți” și în schema integrată de administrare a dozelor.

Doza maximă: Doza de întreținere poate fi crescută până la 80 micrograme/kg/minut pentru o perioadă limitată de timp (vezi pct. 5.2), în cazul în care statusul cardiovascular al pacientului necesită și permite o astfel de creștere a dozei, iar doza zilnică maximă nu este depășită.

Doza zilnică maximă recomandată de clorhidrat de landiolol este de 57,6 mg/kg/zi (de exemplu, perfuzarea a 40 micrograme/kg/minut pentru 24 ore). Experiența perfuzării de landiolol pe durate care depășesc 24 ore este limitată pentru doze >10 μg/kg/min.

Formula de conversie pentru perfuzia intravenoasă continuă: de la micrograme/kg/minut până la ml/oră (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Doza țintă (micrograme/kg/minut) x greutate corporală (kg)/100 = viteza perfuziei (ml/oră)

Tabel de conversie (exemplu):

	<i>interval pentru pacienții cu disfuncție cardiacă</i>							
kg greutate corporală	1 μg/kg/minut	2 μg/kg/minut	5 μg/kg/minut	10 μg/kg/minut	20 μg/kg/minut	30 μg/kg/minut	40 μg/kg/minut	
40	0,4	0,8	2	4	8	12	16	ml/oră
50	0,5	1	2,5	5	10	15	20	ml/oră
60	0,6	1,2	3	6	12	18	24	ml/oră
70	0,7	1,4	3,5	7	14	21	28	ml/oră
80	0,8	1,6	4	8	16	24	32	ml/oră
90	0,9	1,8	4,5	9	18	27	36	ml/oră
100	1	2	5	10	20	30	40	ml/oră

Administrarea opțională în bolus pentru pacienții stabili hemodinamic:

Formula de conversie de la 100 micrograme/kg/minut până la ml/oră (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Viteza perfuziei pentru doza de încărcare (ml/oră) pentru 1 minut = greutatea corporală (kg)
(Exemplu: 70 ml/oră cu viteza perfuziei pentru doza de încărcare pentru 1 minut pentru un pacient cu greutatea de 70 kg)

În cazul unei reacții adverse (vezi pct 4.8), doza de landiolol trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă, iar pacienții trebuie să beneficieze de tratament medical corespunzător, dacă este necesar.

În caz de hipotensiune arterială sau bradicardie, administrarea de landiolol poate fi reluată la o doză mai mică după ce tensiunea arterială sau frecvența cardiacă au revenit la un nivel acceptabil.

La pacienții cu tensiune arterială sistolică scăzută este necesară o precauție suplimentară când se ajustează dozele și în timpul menținerii perfuziei.

Trecerea la un medicament alternativ: După atingerea unui control adecvat al frecvenței cardiace și a unui status clinic stabil, poate fi realizată trecerea la medicamente alternative (cum ar fi antiaritmice orale). Atunci când landiolol este înlocuit cu medicamente alternative, medicul trebuie să ia în considerare cu atenție informațiile privind etichetarea și doza medicamentului alternativ. Dacă se trece la un medicament alternativ, doza de landiolol poate fi redusă după cum urmează:

- În prima oră după ce a fost administrată prima doză a medicamentului alternativ, viteza de perfuzare a landiololului trebuie să fie redusă la jumătate (50%).
- După administrarea celei de a doua doză a medicamentului alternativ, răspunsul pacientului trebuie supravegheat și în cazul în care un control satisfăcător se menține timp de cel puțin o oră, perfuzia cu landiolol poate fi întreruptă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică:

Datele privind tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică sunt limitate (vezi pct. 5.2).

Este recomandată dozarea atentă, începând cu doza mai mică, la pacienții aflați în toate stadiile de insuficiență hepatică.

Disfuncție cardiacă

La pacienții cu funcționare diminuată a ventriculului stâng (FEVS < 40%, $\dot{V} < 2,5$ l/min/m², clasa 3 - 4 conform clasificării NYHA), de exemplu în urma unei intervenții chirurgicale cardiace, în timpul ischemiei sau al stărilor septice, s-au utilizat doze mai scăzute, începând de la 1 microgram/kg /minut, care au fost mărite treptat, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale, până la 10 micrograme/kg /minut, în vederea obținerii controlului ritmului cardiac. Dacă este necesar și tolerat de statusul cardiovascular al pacientului, pot fi luate în considerare creșteri suplimentare ale dozei, sub monitorizare hemodinamică atentă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea landiolol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Rapibloc trebuie să fie reconstituit înainte de administrare (pentru instrucțiuni vezi pct 6.6) și utilizat imediat după deschidere (vezi pct 4.4 și 6.3).

Rapibloc nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor enumerate la pct. 6.6.

Landiolol trebuie administrat intravenos printr-o linie centrală sau o linie periferică și nu trebuie să fie administrat prin aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente (vezi pct 6.6).

Spre deosebire de alte beta-blocante, landiolol nu a prezentat tahicardie de întrerupere ca răspuns la oprirea bruscă după 24 de ore de perfuzie continuă. Cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în cazul în care administrarea landiololului trebuie oprită.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Bradicardie severă (mai puțin de 50 bătăi pe minut)
- Sindrom de sinus bolnav
- Tulburări severe de conducere atrioventriculară (fără stimulator cardiac): bloc AV de gradul II și III
- Șoc cardiogen
- Hipotensiune arterială severă

- Insuficiență cardiacă decompensată, atunci când nu este considerată a fi asociată aritmiei
- Hipertensiune pulmonară
- Feocromocitom netratat
- Criza acută de astm bronșic
- Acidoză metabolică severă care nu poate fi corectată

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Rapibloc trebuie să fie reconstituit înainte de administrare și utilizat imediat după deschidere (vezi pct. 6).

Landiolol trebuie administrat cu precauție la pacienții diabetici sau în caz de hipoglicemie.

Hipoglicemia este mai severă decât cea a beta-blocantelor cardio-selective. Beta-blocantele pot masca simptomele prodromale ale hipoglicemiei, cum ar fi tahicardia. Cu toate acestea, este posibil ca amețeala și transpirațiile să nu fie influențate.

Cea mai frecventă reacție adversă observată este hipotensiunea arterială, care este rapid reversibilă după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Se recomandă să se monitorizeze în mod continuu tensiunea arterială și ECG la toți pacienții tratați cu landiolol.

Beta-blocantele trebuie evitate la pacienții cu sindrom de preexcitație asociat cu fibrilație atrială.

La acești pacienți, beta-blocarea nodulului atrioventricular poate crește conducerea pe o cale accesorie și poate precipita fibrilația ventriculară.

Din cauza efectului lor negativ asupra timpului de conducere atrioventricular, beta-blocantele trebuie administrate cu precauție la pacienții cu bloc cardiac de grad I (vezi, de asemenea, pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a landiolol cu verapamil sau diltiazem, nu este recomandată la pacienții cu tulburări de conducere atrio-ventriculare (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Beta-blocantele pot crește numărul și durata crizelor anginoase la pacienții cu angină Prinzmetal (angină pectorală vasospastică) datorită vasoconstricției coronariene mediate de receptorii alfa neblocați. Beta-blocantele neselective nu trebuie să fie utilizate la acești pacienți și blocantele beta-1-selective numai cu cea mai mare prudență.

Utilizarea landiololului pentru controlul răspunsului ventricular la pacienții cu aritmii supraventriculare trebuie efectuată cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă (preexistentă) sau în cazul în care pacientul are un status hemodinamic compromis sau ia alte medicamente care determină scăderea vreunui sau a tuturor parametrilor următori: rezistența periferică, umplerea miocardică, contractilitatea miocardului sau propagarea impulsurilor electrice la nivelul miocardului. Beneficiile controlului potențial al ritmului trebuie puse în balanță cu riscul de deprimare suplimentară a contractilității miocardului. La primul semn sau simptom de agravare în continuare, doza nu trebuie crescută și, dacă se consideră necesar, nu trebuie administrate alte doze de landiolol, iar pacienții trebuie să beneficieze de tratament medical adecvat.

Principalul metabolit al landiolol (M1) este excretat prin rinichi și se poate acumula la pacienții cu insuficiență renală. Deși acest metabolit nu are nici o activitate de beta-blocant, chiar și la doze de 200 de ori mai mari decât cele ale medicamentului părinte, landiolol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu deficiențe ale funcției renale.

Landiolol trebuie utilizat cu precauție și numai după pre-tratamentul cu blocante ale receptorilor alfa la pacienții cu feocromocitom (vezi, de asemenea, pct. 4.3).

În general, pacienții cu afecțiuni bronhospatice nu trebuie să primească beta-blocante.

Datorită selectivității beta-1 și a capacității de titrare relativ ridicate, landiolol poate fi utilizat cu precauție la acești pacienți. Landiolol trebuie ajustat cu atenție pentru a obține cea mai mică doză eficientă posibilă. În caz de bronhospasm, perfuzia trebuie să înceteze imediat și trebuie să se administreze un agonist beta-2, dacă este necesar. În cazul în care pacientul utilizează deja un agent de stimulare a receptorului beta-2, poate fi necesar să se reevalueze doza acestui agent.

La pacienții cu tulburări circulatorii periferice (boală sau sindrom Raynaud, claudicație intermitentă), beta-blocantele trebuie utilizate cu precauție deoarece poate să apară agravarea acestor boli.

Beta-blocantele pot crește atât sensibilitatea la alergeni cât și gravitatea reacțiilor anafilactice. Pacienții care utilizează beta-blocante pot să nu răspundă la dozele uzuale de adrenalină utilizate pentru tratarea reacțiilor anafilactice (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Blocantele canalelor de calciu, cum ar fi derivați de dihidropiridină (de exemplu, nifedipina), pot crește riscul de hipotensiune arterială. La pacienții cu insuficiență cardiacă, tratamentul concomitent cu medicamente beta-blocante poate duce la insuficiență cardiacă. Se recomandă ajustarea atentă a landiololului și monitorizarea hemodinamică adecvată.

Administrarea landiololului trebuie adaptată cu precauție atunci când este utilizat concomitent cu verapamil, diltiazem, antiaritmice clasa I, amiodaronă sau preparate digitale, deoarece administrarea concomitentă poate avea ca rezultat suprimarea excesivă a funcției cardiace și/sau tulburări de conducere atrioventriculare.

Landiolol nu trebuie utilizat concomitent cu verapamil sau diltiazem la pacienții cu tulburări de conducere atrioventriculare (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a landiololului cu insulină sau medicamente antidiabetice orale poate afecta efectul de scădere a zahărului din sânge. O atenție deosebită trebuie acordată nivelului de zahăr din sânge, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent, deoarece blocarea beta-adrenergică poate masca semne de hipoglicemie, cum ar fi tahicardia.

Medicamente utilizate în timpul anesteziei

Continuarea utilizării beta-blocantelor în timpul inducerii anesteziei, intubării și la încetarea anesteziei reduce riscul de aritmie.

În cazul în care statusul volumului intravascular al pacientului este incert sau sunt administrate concomitent cu landiolol medicamente antihipertensive (inclusiv alte substanțe beta-blocante), tahicardia reflexă poate fi atenuată, iar riscul de hipotensiune arterială poate fi crescut.

Efectele hipotensive ale anestezicelor inhalatorii pot fi crescute în prezența landiololului.

Doza fiecărui agent poate fi ajustată după cum este necesar pentru a menține hemodinamica dorită.

Administrarea de landiolol trebuie dozată cu precauție, atunci când sunt utilizate concomitent cu anestezice cu efect de reducere a pulsului, substraturi pentru esterază (de exemplu, clorura de suxametoniu) sau inhibitori de colinesterază (de exemplu neostigmină) deoarece administrarea concomitentă poate intensifica efectul de reducere a pulsului sau prelungi durata de acțiune a landiolol.

Un studiu *in vitro*, folosind plasmă umană a constatat că administrarea concomitentă de suxametoniu poate crește concentrația sanguină maximă de clorhidrat de landiolol cu aproximativ 20%. Inhibarea antagonistă poate provoca, de asemenea, prelungirea duratei blocului neuromuscular indus de clorura de suxametoniu.

Interacțiuni cu alte medicamente

Combinarea landiololului cu agenți blocanți ai ganglionilor poate crește efectul hipotensiv.

AINS pot reduce efectul hipotensiv al beta-blocantelor.

Trebuie luate măsuri speciale de precauție atunci când se utilizează floctafenina sau amisulprida concomitent cu beta-blocante.

Administrarea concomitentă a landiololului cu antidepresive triciclice, barbiturice, fenotiazine sau medicamente antihipertensive poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale. Administrarea landiololului trebuie ajustată cu atenție pentru a evita hipotensiunea arterială neașteptată.

Efectele landiololului pot fi contracarate dacă se administrează concomitent cu medicamente simpatomimetice care au activitate agonistă beta-adrenergică. Poate fi necesară ajustarea dozei fiecărui medicament în funcție de răspunsul pacientului, sau avută în vedere utilizarea de agenți terapeutici alternativi.

Agenții care reduc nivelul de catecolamine sau agenții simpatolitici (de exemplu, rezerpina, clonidina, dexmedetomidina) pot avea un efect aditiv atunci când sunt administrați concomitent cu landiolol. Pacienții tratați concomitent cu aceste medicamente trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția simptomelor de hipotensiune arterială sau bradicardie marcată.

Utilizarea concomitentă a clonidinei cu beta-blocante crește riscul de “rebound” al hipertensiunii arteriale. Deși timp de 24 de ore de la administrarea landiolol nu a fost observat un efect de “rebound” hipertensiv, un astfel de efect nu poate fi exclus în cazul în care landiolol este utilizat în asociere cu clonidina.

Reacțiile anafilactice provocate de alte medicamente pot fi mai grave la pacienții care au luat beta-blocante. Acești pacienți pot fi rezistenți la tratamentul cu adrenalină la doza normală, dar injectarea intravenoasă de glucagon este eficientă (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Atunci când heparina a fost administrată intravenos în timpul perfuziei cu landiolol la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală cardiovasculară, s-a observat o scădere cu 50% a concentrațiilor plasmatice de landiolol împreună cu o scădere a tensiunii arteriale indusă de heparină precum și o creștere a timpului în circulație al landiololului. Valorile ritmului cardiac nu s-au modificat în această situație. Potențialul de interacțiune al metaboliților M1 și M2 ai landiololului, cu medicamentele utilizate concomitent, nu este cunoscut. Efectele farmacodinamice ale metaboliților sunt considerate clinic nerelevante (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Nu se cunoaște dacă amploarea interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice și farmacodinamice este similară la populația pediatrică, comparativ cu cea a adulților.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea Rapibloc la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice relevante din punct de vedere clinic asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea landiololului în timpul sarcinii.

Pe baza acțiunii farmacologice a agenților beta-blocanți, în ultima parte a sarcinii, trebuie luate în considerare reacțiile adverse asupra fătului și nou-născutului (în special hipoglicemia, hipotensiunea arterială și bradicardia).

Dacă tratamentul cu landiolol este considerat necesar, fluxul sanguin uteroplacentar și creșterea fătului trebuie monitorizate. Nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă landiolol sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția landiolol în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu landiolol având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile la animale, nu s-a demonstrat că landiolol modifică fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament (RAM) cel mai frecvent raportate în literatura de specialitate publicată cu privire la studiile clinice (1569 pacienți) și studiile privind rezultatele tratamentului/studiile privind utilizarea după punerea pe piață (1257 pacienți) a landiololului au fost hipotensiunea arterială și bradicardia (≥ 1 până la $<10\%$).

RAM sunt prezentate în format tabelar clasificate pe aparate și sisteme și frecvență; foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

b. Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse

Infecții și infestări	<i>mai puțin frecvente:</i> Pneumonie <i>rare:</i> Mediastinită
Tulburări hematologice și limfatic	<i>rare:</i> Trombocitopenie, tulburări ale funcției plachetare
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>mai puțin frecvente:</i> Hiponatremie <i>rare:</i> Hiperglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	<i>mai puțin frecvente:</i> Ischemie cerebrală, cefalee <i>rare:</i> Infarct cerebral, accident vascular cerebral, convulsii
Tulburări cardiace	<i>frecvente:</i> Bradicardie <i>mai puțin frecvente:</i> Stop cardiac, stop sinusal, tahicardie <i>rare:</i> Infarct miocardic, tahicardie ventriculară, fibrilația atrială, sindrom de debit cardiac scăzut, bloc atrio-ventricular, blocul de ramură dreaptă a fasciculului, extrasistole supraventriculare, extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare	<i>frecvente:</i> Hipotensiune arterială <i>mai puțin frecvente:</i> Hipertensiune arterială <i>rare:</i> Șoc, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>mai puțin frecvente:</i> Edem pulmonar <i>rare:</i> Astm bronșic, detresă respiratorie, tulburări respiratorii, bronhospasm, dispnee, hipoxie
Tulburări gastro-intestinale	<i>mai puțin frecvente:</i> Vărsături, greață <i>rare:</i> Disconfort abdominal, eliminare pe cale orală, respirație cu miros
Tulburări hepatobiliare	<i>mai puțin frecvente:</i> Tulburări hepatice <i>rare:</i> Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>rare:</i> Eritemul, transpirație rece
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>rare:</i> Spasme musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>rare</i> : Insuficiență renală, leziuni renale acute, oligurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>rare</i> : Febră, frisoane, disconfort toracic, durere la nivelul locului de administrare <i>cu frecvență necunoscută</i> : Durere la locul de aplicare, reacție la locul injectării, senzație de presiune
Investigații diagnostice	<i>frecvente</i> : Scăderea tensiunii arteriale <i>mai puțin frecvente</i> : Electrocardiogramă cu subdenivelarea segmentului ST, index cardiac anormal, valori anormale ale alanin-aminotransferazei (ALT /GPT), valori anormale ale aspartat aminotransferazei (AST /GOT), valori anormale ale bilirubinemiei, număr anormal al celulelor albe din sânge, număr anormal al celulelor roșii din sânge, valori anormale ale hemoglobinei, valori anormale ale hematocritului, număr anormal de trombocite, valori anormale ale lactat dehidrogenazei în sânge, valori anormale ale uremiei, valori crescute ale creatininemiei, valori anormale ale creatin fosfokinazei în sânge, valori anormale ale proteinelor totale, valori anormale ale albuminemiei, valori anormale ale sodiului în sânge, valori anormale ale potasiului în sânge, valori anormale ale trigliceridemiei, proteine prezente în urină <i>rare</i> : Tensiune arterială crescută, inversare a undei T pe electrocardiogramă, electrocardiogramă: complex QRS prelungit, ritm cardiac scăzut, presiune arterială pulmonară crescută pO ₂ scăzută, număr anormal de neutrofile, valori anormale ale fosfatazei alcaline sanguine, valori anormale ale fosfatazei alcaline leucocitare, valori anormale ale acizilor grași liberi, valori anormale ale clorurii sanguine, valori anormale ale glucozei în urină

c. *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Hipotensiune arterială și bradicardia (vezi, de asemenea, pct 4.2) au fost cele mai frecvente evenimente adverse observate la pacienții tratați cu landiolol. Hipotensiunea arterială a fost observată la 8,5% din 948 pacienți tratați cu landiolol în studiile clinice controlate (față de 2,1% tratați cu placebo, 8,5% tratați cu un comparator activ și 5,7% fără tratament) și la 8,6% din 581 pacienți în studii necontrolate. Bradicardia a fost observată la 2,1% din 948 pacienți tratați cu landiolol în studiile clinice controlate (față de 0% tratați cu placebo, 2,5% tratați cu un comparator și de 2,4% fără tratament) și la 0,5% din 581 pacienți în studii necontrolate. În studii privind rezultatele tratamentului/studii privind utilizarea landiololului după punerea pe piață, frecvența evenimentelor adverse pentru hipotensiune arterială și bradicardie a fost de 0,8%, respectiv 0,7% (din 1257 de pacienți). Toate cazurile de hipotensiune arterială și bradicardie referitoare la tratamentul cu landiolol descrise în studii au fost rezolvate sau îmbunătățite, fără a se lua nicio acțiune sau în câteva minute după întreruperea tratamentului cu landiolol și/sau un tratament suplimentar.

Evenimente adverse grave, pe baza studiilor clinice/studiilor privind utilizarea după punerea pe piață:

Șocul datorat hipotensiunii excesive a fost raportat într-un studiu din perioada peri-operatorie la un pacient cu sângerări abundente (eveniment soluționat la 10 minute după landiolol, prostaglandine și întreruperea tratamentului cu izofluran). Stopul cardiac, blocul AV complet, blocul sinusal și bradicardia severă au fost asociate în principal cu pacienții vârstnici sau cu pacienții care au hipertensiune arterială sau boli cardiace ca și complicații.

Măsurile care trebuie luate în cazul în care aceste reacții adverse specifice apar, sunt descrise la pct. 4.2.

Parametri de laborator: Modificări anormale ale testelor de laborator au fost raportate în contextul evenimentelor adverse dar, de asemenea, au fost raportate și separat. În studiile controlate, modificări anormale ale ALT, AST și bilirubinei au fost raportate la 5% dintre pacienții tratați cu landiolol (n = 241), iar la 7% din grupul de control (n = 243). Frecvența generală a modificărilor parametrilor de laborator din aceste studii a fost de 8,7% la pacienții tratați cu landiolol și 13,6% în grupul de control.

Modificările valorilor de laborator au fost soluționate sau s-au remis și nu au fost considerate relevante clinic.

Sunt disponibile date de siguranță limitate privind utilizarea landiololului la vârstnici. Trebuie avute în vedere incertitudinile cu privire la profilul de siguranță al landiolol, precum și evenimentele adverse care ar putea rezulta din utilizarea medicamentelor administrate concomitent sau în timpul anesteziei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj pot să apară următoarele simptome: hipotensiune arterială severă, bradicardie severă, bloc AV, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, stop cardiac, bronhospasm, insuficiență respiratorie, pierderea conștienței până la comă, convulsii, greață, vărsături, hipoglicemie, hiperpotasemie.

În caz de supradozaj, nu trebuie administrate doze suplimentare de landiolol.

Intervalul de timp necesar ca simptomele să dispară în urma supradozajului va depinde de cantitatea de landiolol administrată. Cu toate că efectul landiololului de a reduce frecvența cardiacă scade rapid după sfârșitul administrării, acest lucru poate dura mai mult decât cele 30 de minute observate la întreruperea tratamentului, la doze terapeutice. Pe baza efectelor clinice observate, trebuie avute în vedere următoarele măsuri generale:

- *Bradycardia*: trebuie să se administreze intravenos atropină sau un alt medicament anticolinergic și apoi un beta-1-stimulant (dobutamină, etc.). În cazul în care bradicardia nu poate fi tratată satisfăcător, un stimulator cardiac poate fi necesar.
- *Bronhospasm*: trebuie să se administreze beta-2-simpatomimetice nebulizate. În cazul în care acest tratament nu este suficient, poate fi luată în considerare administrarea intravenoasă a beta-2-simpatomimeticelelor sau aminofilinei.
- *Hipotensiune simptomatică*: fluide și/sau agenți presori trebuie administrați pe cale intravenoasă.
- *Deprimare cardiovasculară sau șoc cardiac*: pot fi administrate diuretice (în caz de edem pulmonar) sau simpatomimetice. Doza de simpatomimetice (în funcție de simptome, de exemplu dobutamină, dopamină, noradrenalină, adrenalină, etc.) depinde de efectul terapeutic. În cazul în care este necesară continuarea tratamentului, următorii agenți pot fi administrați intravenos: atropina, agenți inotropi, ionii de calciu.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: beta-blocante selective, codul ATC: C07AB14.

Mecanism de acțiune/Efecte farmacodinamice

Landiolol este un antagonist înalt selectiv beta-1-adrenergic (selectivitatea pentru blocarea receptorilor beta-1-adrenergici este de 255 de ori mai mare decât pentru blocarea receptorilor beta-2-adrenergici), care inhibă efectele cronotrop pozitive ale catecolaminelor adrenalină și noradrenalină asupra inimii, unde beta-1-receptorii sunt predominant localizați. Landiolol, ca și alte beta-blocante, este menit să reducă conducerea

simpatică, ceea ce duce la reducerea frecvenței cardiace, scăderea aprinderii spontane la nivelul stimulatoarelor cardiace ectopice, încetinirea conducerii și creșterea perioadei refractare a nodului AV. Landiolol nu prezintă nicio activitate de stabilizare a membranei sau activitate simpatomimetică intrinsecă, *in vitro*. În studiile preclinice și clinice, landiolol a controlat tahicardia într-un mod de acțiune extrem de scurt cu debut și sfârșit rapid al acțiunii, și în plus a demonstrat efecte anti-ischemice și cardioprotectoare.

Eficacitate și siguranță clinică

Pe baza datelor din studiile clinice publicate, 991 pacienți cu tahiaritmii supraventriculare peri-operatorii sau paroxistice (TSV) au fost tratați cu landiolol. Criteriul eficacității a fost stabilit ca fiind scăderea frecvenței cardiace și/sau conversia la ritmul sinusal în tratamentul tahicardiei sinusale sau TSV. Pentru a preveni fibrilația atrială peri-operatorie și pentru tratamentul sau prevenirea reacțiilor adverse hemodinamice și a altor răspunsuri la stimuli specifici referitoare la procedurile invazive, 3 039 pacienți au fost tratați cu landiolol. Controlul frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale au fost principalul parametru de eficacitate din aceste studii. La pacienții tratați cu landiolol s-au observat reducerea semnificativă a frecvenței cardiace și prevenirea fluctuațiilor frecvenței cardiace. Din studiile clinice, sunt disponibile datele de siguranță pentru 1 569 subiecți (vezi pct 4.8).

În cadrul studiilor controlate, au fost observate evenimente adverse la 12% dintre pacienții tratați cu landiolol (față de 5,8%, tratați cu placebo, 20,5%, tratați cu un comparator activ și 6,1%, fără tratament). În studiile necontrolate, rata evenimentelor adverse la pacienții tratați cu landiolol a fost de 16%. Într-un studiu privind rezultatele tratamentului/utilizarea după punerea pe piață, 1 257 pacienți cu TSV peri/post-operatorie (inclusiv flutter atrial) au fost tratați cu landiolol.

Rata de evenimente adverse a fost de 8,0%.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu RapiBloc la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul sau prevenirea aritmiilor supraventriculare. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Datele privind tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare la copii sunt limitate și se bazează pe literatura de specialitate publicată. O perfuzie continuă cu 4 micrograme/kg greutate corporală/minut de landiolol a scăzut ritmul cardiac și a întors ritmul sinusal la normal la un copil în vârstă de 3 luni, cu tahicardie joncțională ectopică postoperatorie (TJE).

Patru pacienți cu vârste cuprinse între 14 zile și 2 ani, care au dezvoltat TJE perioperatorie au fost tratați cu landiolol. La toți pacienții, administrarea landiolol într-o doză care variază de la 1,0 până la 10,0 micrograme/kg GC/minut, a fost obținută rata de succes a controlului.

Nu s-au înregistrat evenimente adverse, cum ar fi bradicardie, hipotensiune arterială, și hipoglicemie.

Într-o analiză retrospectivă, 12 pacienți cu vârste cuprinse între 4 zile și 9 ani diagnosticați cu tahiaritmiile postoperatorii au fost tratați cu landiolol (doza medie de întreținere a fost de $6,8 \pm 0,9$ micrograme/kg greutate corporală/minut) pentru reducerea frecvenței cardiace sau pentru conversia la ritm sinusal.

Tahiaritmiile au fost convertite în ritm sinusal în 70,0% din cazuri, iar durata medie necesară pentru a realiza o reducere a frecvenței cardiace a fost de $2,3 \pm 0,5$ ore. Bradicardia a fost observată la un pacient tratat cu landiolol la o doză de 10 micrograme/kg GC/minut.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Atunci când se administrează prin perfuzie intravenoasă continuă, concentrația de landiolol în sânge a atins valori la starea de echilibru la aproximativ 15 minute după inițierea administrării. Starea de echilibru poate fi, de asemenea, realizată mai rapid (până la 2 - 5 minute), cu regimuri care utilizează o doză de încărcare mai mare perfuzată timp de 1 minut, urmată de perfuzie continuă la o doză mai mică.

Absorbție

La voluntarii sănătoși, valoarea medie a concentrației plasmatice maxime de landiolol a fost de 0,294 micrograme/ml după o singură administrare în bolus de landiolol 100 micrograme/kg.

Respectivele niveluri plasmatice la starea de echilibru după 2 ore perfuzie de 10, 20 și 40 micrograme/kg/minut au fost 0,2, 0,4 și respectiv 0,8 micrograme/ml.

În cadrul unui studiu care a inclus pacienți cu fibrilație atrială sau flutter atrial, la un grup s-au administrat doze de 40 micrograme/kg/minut timp de până la 190 minute, fără creșterea dozei, care au dus la concentrații plasmatiche maxime care au variat de la 0,52 micrograme/ml până la 1,77 micrograme/ml. În grupul de studiu la care s-au administrat doze crescute la 80 micrograme/kg/minut timp de 14 minute până la 174 minute s-au observat concentrații plasmatiche maxime care au variat de la 1,51 micrograme/ml până la 3,33 micrograme/ml.

Având în vedere caracteristicile moleculare ale landiolol (greutate moleculară mică de aproximativ 0,5 kDa și capacitatea scăzută de legare de proteine), nu se anticipează o reabsorbție semnificativă prin transportul activ prin intermediul transportorilor de absorbție renală OAT1, OAT3 sau OCT2.

Distribuție

Volumul de distribuție al landiolol a fost de 0,3 l/kg - 0,4 l/kg, după o singură administrarea în bolus de 100 - 300 micrograme/kg sau în stare de echilibru în timpul unei perfuzii landiolol de 20 - 80 micrograme/kg/minut. Legarea landiolol de proteine este scăzută (<10%) și dependentă de doză.

Metabolizare

Landiolol este metabolizat prin hidroliza grupării ester a landiololului. Datele *in vitro* și *in vivo* sugerează că landiolol este metabolizat în principal în plasmă de către pseudocolinesterază și carboxilesterază.

Hidroliza eliberează un cetal (componenta alcoolică), care este scindat în continuare pentru a produce glicerol și acetonă, iar componenta acid carboxilic (metabolit M1), care este supusă ulterior beta-oxidării pentru a forma metabolitul M2 (un acid benzoic substituit). Activitatea de blocare beta-1-adrenergică a metaboliților landiololului M1 și M2 este 1/200 sau mai mică față de cea a compusului de bază indicând un efect neglijabil asupra farmacodinamiei, ținând cont de doza maximă recomandată de landiolol și de durata perfuziei.

Nici substanța landiolol-bază, nici metaboliții M1 și M2 nu au prezentat *in vitro* efecte inhibitoare asupra activității metabolice a diferitelor specii moleculare ale citocromului P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4). Conținutul de citocromul P450 nu a fost afectat după administrarea intravenoasă repetată a landiololului la șobolan. Nu există date cu privire la un potențial efect al landiololului sau al metaboliților săi asupra inducției CYP-P450 sau inhibiției dependente de timp disponibilă.

Eliminare

La om, principala cale de excreție a landiololului este prin urină. După administrarea intravenoasă, aproximativ 75% din doza administrată (54,4% ca metabolit M1 și 11,5% ca metabolit M2) este excretată în decurs de 4 ore. Principala calea de excreție/eliminare a landiololului este prin urină, cu o rată de excreție urinară > 99% în decurs de 24 de ore pentru landiolol și metaboliții săi principali M1 și M2. Clearance-ul total al landiololului a fost 66,1 ml/kg/minut după o singură administrare în bolus de 100 micrograme/kg, și 57 ml/kg/minut la starea de echilibru după 20 ore de perfuzare continuă cu landiolol 40 micrograme/kg/minut.

Timpul de înjumătățire plasmatică al landiolol a fost 3,20 minute după o singură administrare în bolus a landiololului, și 4,52 minute după 20 ore de perfuzare continuă cu landiolol 40 micrograme/kg/minut.

Liniaritate/Non-liniaritate

Landiolol a arătat o relație liniară farmacocinetică/farmacodinamică (concentrație – efect) în intervalul de doze recomandate.

Grupe speciale de pacienți.

Insuficiența hepatică

Impactul funcției hepatice asupra farmacocineticii landiolol a fost investigată la șase pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (5 pacienți Child-Pugh clasa A, un pacient Child-Pugh clasa B, nivelul mediu al colinesterazei plasmatiche -62%) și șase voluntari sănătoși. Pacienții cu insuficiență hepatică arată o reducere a volumului de distribuție pentru landiolol și o creștere a concentrațiilor plasmatiche cu 40% pentru landiolol. Timpul de înjumătățire prin eliminare a medicamentului nu este diferit față de al adulților sănătoși.

Insuficiență renală

Farmacocinetica nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență renală.

Populația caucaziană și asiatică

Nu există diferențe majore între farmacocinetica landiololului observată la populația caucaziană și cea japoneză.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doză unică sau doze repetate și genotoxicitatea.

Landiololul nu a demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere sau asupra dezvoltării la viteze de perfuzare și niveluri de expunere relevante clinic. Într-un studiu embrio-fetal efectuat la șobolani, cea mai mică valoare a NOAEL (valoarea dozei la care nu se observă niciun eveniment advers) identificată a fost de 25 mg/kg/min, care este de 100 de ori peste viteza maximă de perfuzare clinică.

Excreția landiololului în lapte a fost observată după administrarea în bolus i.v. a dozei de landiolol 1 mg/kg la femelele de șobolan care alăptează, iar valorile au depășit concentrațiile plasmatice materne.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Hidroxid de sodiu 0,1N (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării și înainte de utilizare devin responsabilitatea utilizatorului. A nu se congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră (tip 1) a 50 ml, cu dop din cauciuc bromobutalic sau clorobutalic și capsă detașabilă din aluminiu.

Mărime de ambalaj: 1 flacon conține pulbere pentru soluție perfuzabilă a 300 mg clorhidrat de landiolol.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Rapibloc nu trebuie să fie administrat fără reconstituire.

Instrucțiuni de utilizare

Se reconstituie 1 flacon cu 50 ml din una dintre următoarele soluții:

- soluție NaCl 9 mg/ml (0,9%)
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție Ringer
- soluție Ringer-lactat

Pulberea albă până la aproape albă se dizolvă complet după reconstituire. Se amestecă ușor până se obține o soluție limpede. Soluțiile reconstituite trebuie să fie examinate vizual pentru particule vizibile și modificări de culoare. Trebuie să fie utilizate numai soluțiile limpezi și incolore.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viena
Austria

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14034/2021/01

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Octombrie 2016
Reînnoirea autorizației: iulie 2021

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024