

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rapibloc 20 mg/2 ml concentrat pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml concentrat conține clorhidrat de landiolol 10 mg echivalent cu landiolol 9,35 mg.

Fiecare fiolă a 2 ml concentrat pentru soluție injectabilă conține clorhidrat de landiolol 20 mg echivalent cu landiolol 18,7 mg. Vezi pct. 4.4.

După diluare, concentrația soluției este de 2 mg/ml clorhidrat de landiolol (vezi pct 6.6).

Excipienți cu efect cunoscut

Rapibloc concentrat conține alcool etilic (96%) 672 mg pentru fiecare doză unică maximă (calculat pentru un pacient de 70 kg). Vezi pct. 6.6.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu și mai puțin de 1 mmol (39 mg) potasiu per fiolă, adică practic „nu conține sodiu și potasiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție injectabilă.

Soluție limpede și incoloră până la gălbuie, fără particule vizibile.

Rapibloc concentrat are pH 6,9 și osmolalitate 8,13 Osm/l.

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 administrare

Doze

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

Se administrează o injecție intravenoasă în bolus de 0,1 - 0,3 mg/kg greutate corporală (GC).

Se recomandă ca doză inițială 0,1 – 0,2 mg/kg GC. Efectul bradicardic poate dura între 5 și 20 minute.

În caz de eficacitate scăzută, se crește doza până la 0,2 sau 0,3 mg/kg GC.

Atunci când este necesar, administrarea în bolus poate fi repetată până la o doză zilnică maximă de 100 mg/pacient/zi.

Această doză poate fi divizată în 5-15 doze per zi (5×20 mg/subiect/doză corespunzând la $5 \times 0,3$ mg/kg GC - 15×7 mg/subiect/doză corespunzând la $15 \times 0,1$ mg/kg GC).

Pentru administrare îndelungată utilizați o perfuzie cu landiolol preparată din Rapibloc pulbere pentru soluție perfuzabilă.

În cazul unei reacții adverse (vezi pct 4.8), o doză nouă de landiolol trebuie redusă sau evitată, iar pacienții trebuie să beneficieze de tratament medical corespunzător, dacă este necesar. La pacienții cu tensiune arterială sistolică scăzută, este necesară prudență sporită atunci când se ajustează doza.

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.

Rapibloc concentrat conține alcool (vezi pct. 2 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea landiolol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Rapibloc concentrat conține alcool etilic și prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). O altă formă farmaceutică (de exemplu, Rapibloc pulbere pentru soluție perfuzabilă) poate fi mai potrivită pentru administrare la această populație. Datele disponibile în prezent cu privire la această formulare sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Mod de administrare

Fiolele cu concentrat Rapibloc sunt destinate unei singure utilizări. Medicamentul trebuie să fie diluat înainte de administrare (pentru instrucțiuni vezi pct 6.6).

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

Landiolol trebuie administrat intravenos. Trebuie să fie evitată injectarea subcutanată sau perivasculară venoasă sau intra-arterială. Pentru a evita riscul de toxicitate locală, landiolol trebuie

injectat intravenos direct într-o venă centrală sau periferică mare, printr-un ac de calibru mare sau un cateter intravenos. Landiolol nu trebuie să fie administrat prin aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente (vezi pct. 6.6).

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
- 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 concentrat trebuie diluat înainte de administrare (vezi pct. 6).

Rapibloc concentrat este hiperosmolar și ar putea prezenta un risc de tromboflebită, trebuie monitorizat locul injectării. Extravazarea trebuie evitată, iar dacă este detectată trebuie să fie tratată în mod corespunzător. În cazul injectării accidentale extravasculare, trebuie să se utilizeze un alt loc de injectare.

Landiolol trebuie administrat cu precauție la pacienții diabetici sau în caz de hipoglicemie. Hipoglicemia este mai severă decât cea a beta-blocanților cardio-selectivi. Beta-blocanții pot masca simptomele prodromale ale hipoglicemiei, cum ar fi tahicardia. Cu toate acestea, este posibil ca amețea 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-blocanții trebuie evitați 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, beta-blocanții trebuie administrați 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-blocanții pot crește numărul și durata crizelor anginoase la pacienții cu angină Prinzmetal datorită vasoconstricției coronariene mediate de receptorii alfa neblocați. Beta-blocanții neselectivi nu trebuie să fie utilizați la acești pacienți și blocanții beta-1-selectivi numai cu cea mai mare prudență.

În insuficiența cardiacă congestivă, beta-blocarea prezintă un risc potențial de deprimare suplimentară a contractilității miocardice și de declanșare a unei insuficiențe mai severe. La primul semn sau simptom al insuficienței cardiace iminente, nu trebuie administrate alte doze de landiolol, iar pacienții trebuie să beneficieze de tratament medical adecvat.

Utilizarea landiololului pentru controlul răspunsului ventricular la pacienții cu aritmii supraventriculare trebuie efectuată cu precauție în cazul în care pacientul este compromis hemodinamic sau ia alte medicamente care scad toate sau oricare dintre următoarele: rezistența periferică, umplerea miocardului, contractilitatea miocardului, sau propagarea impulsului electric în miocard.

Principalul metabolit al landiolol este excretat prin rinichi și se poate acumula la pacienții cu insuficiență renală. Deși acest metabolit nu are nicio 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 bronhospastice 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 eficace posibilă. În caz de bronhospasm, nu trebuie să se administreze alte doze de landiolol 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 medicament.

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).

Rapibloc concentrat conține alcool etilic (96%) 672 mg pentru fiecare doză unică maximă (calculat pentru un pacient de 70 kg) echivalent cu mai puțin de 17 ml bere sau 7 ml vin pe doză.

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 digitalice, 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 de asemenea 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 nesigur sau sunt administrate concomitent cu landiolol medicamente antihipertensive, tahicardia reflexă poate fi atenuată, iar riscul de hipotensiune arterială poate crește.

Medicul anestezist trebuie să fie informat în cazul în care pacientului i se administrează un agent beta-blocant, pe lângă landiolol.

Efectele hipotensive ale anesteziilor 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 crescută treptat, cu precauție, atunci când sunt utilizate concomitent cu anesteziice cu efect bradycardic, substraturi pentru esterază (de exemplu, clorura de suxametoniu) sau inhibitori de colinesterază (de exemplu neostigmină) deoarece administrarea concomitentă poate intensifica efectul bradycardic 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 antidepressive 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 plasmatiche 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 privind utilizarea Rapibloc concentrat la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește toxicitatea 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 hipoglicemie, hipotensiune arterială și bradicardie).

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

Rapibloc concentrat conține alcool (vezi pct. 2 și 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă landiolol sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. La animale, datele farmacocinetice disponibile au demonstrat excreția landiolol în lapte. Un risc pentru sugar nu poate fi exclus. 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.

Rapibloc concentrat conține alcool (vezi pct. 2 și 4.4).

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 ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$), 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 limfatice	<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, alanin-aminotransferaza (ALT /GPT) anormală, aspartat aminotransferază (AST /GOT) anormală, bilirubina sanguină anormală, număr anormal al celulelor albe din sânge, număr anormal al celulelor roșii din sânge, hemoglobină anormală, hematocrit anormal, număr anormal de trombocite, lactat dehidrogenază anormală în sânge, uree sanguină anormală, creatinina crescută în sânge, creatin fosfokinază anormală în sânge, proteine totale anormale, albumina din sânge anormală, sodiu anormal în sânge, potasiu anormal în sânge, trigliceride anormale în sânge, proteine prezente în urină <i>rare:</i> Tensiune arterială crescută, inversarea undei T în electrocardiogramă, electrocardiogramă: complex QRS prelungit, ritm

	cardiac scăzut, presiune arterială pulmonară crescută, pO ₂ scăzută, număr anormal de neutrofile, fosfatază alcalină sanguină anormală, fosfatază alcalină leucocitară, acizii grași liberi anormali, clorură sanguină anormală, glucoză 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, insuficiența 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.).
- *Bronhospasm*: trebuie să se administreze beta-2-simpatomimetice nebulizate. În cazul în care acest tratament nu este suficient, poate fi luată în considerare administrare 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, 3039 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 1569 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, 1257 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

Nu se recomandă utilizarea Rapibloc concentrat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Datele privind tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare cu o altă formulă landiolol (și anume, pulbere pentru soluție perfuzabilă) 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 greutate corporală/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 5 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.

Bradycardia a fost observată la un pacient tratat cu landiolol la o doză de 10 micrograme/kg greutate corporală/minut.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime de landiolol a fost de 316 ng/ml, 847 ng/ml/ml și 1,269 ng/ml, respectiv, după administrarea unică în bolus de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg sau 0,3 mg/kg la voluntari sănătoși peste 15, 30 și 45 secunde. 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.

Distributie

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 acetona, 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 metabolizilor 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.

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 dependentă 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, 57,3 ml/kg/minut și 54,1 ml/kg/minut, după o singură administrare în bolus de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg sau 0,3 mg/kg la voluntari sănătoși. Timpul de înjumătățire plasmatică al landiololului a fost 3,20 – 3,63 minute după o singură administrare în bolus de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg sau 0,3 mg/kg.

Liniaritate/Non-liniaritate

Landiolol a arătat o relație liniară între doză și concentrația plasmatică în intervalul de doze recomandate.

Grupe speciale de pacienți.

Insuficiența hepatică

Impactul funcției hepatice asupra farmacocineticii landiololului 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, nivelului mediu al colinesterazei plasmatică -62%) și șase voluntari sănătoși. Pacienții cu insuficiență hepatică arată o reducere a volumului de distribuție pentru landiolol și o creștere a concentrațiilor plasmatică 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 repetată, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării, landiolol nu a afectat fertilitatea la șobolan și nu a avut nicio reacție adversă asupra dezvoltării embrionfetale până la doze toxice materne. Într-un studiu cu privire la dezvoltare peri- și postnatală la șobolan, au fost observate la doze toxice materne scăderea creșterii în greutate și scăderea supraviețuirii la 4 zile după naștere la puii F1 cu doze mari. Acest efect nu este probabil clinic relevant, deoarece acesta a apărut după administrare repetată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxiopropilbetadex
Macrogol 300
Etanol 96%
Clorura de sodiu
Clorura de potasiu
Fosfat disodic
Dihidrogenfosfat de potasiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

După diluare, 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

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă incoloră (tip 1) de 3 ml, care conține 2 ml concentrat pentru soluție injectabilă.

Mărimea ambalajului: cutie cu 5 fiole.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Rapibloc concentrat nu trebuie să fie administrat fără diluare.

Numai pentru utilizare unică.

Instrucțiuni de utilizare

Se prepară o soluție de 2 mg/ml prin diluarea a 2 ml de concentrat cu 8 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

Informații privind pH-ul și osmolalitatea soluțiilor landiolol gata pentru administrare:

Clorhidrat de landiolol	pH	Osmolalitate [Osm/kg]
--------------------------------	-----------	------------------------------

20 mg/2 ml concentrat diluat cu	Soluție diluata (fără particule vizibile)	
soluție NaCl 9 mg/ml (0,9%)	6,3	1,896
soluție de glucoză 50 mg/ml (5%)	6,4	1,918
soluție Ringer	6,3	1,799
soluție Ringer-lactat	6,4	1,802

Soluțiile diluate 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

14035/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Octombrie 2016
 Reînnoirea autorizației: Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022