CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Runrapiq, 300 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka zawiera 300 mg landiololu chlorowodorku, co odpowiada 280 mg landiololu.

Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6) każdy ml roztworu zawiera 6 mg landiololu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Landiolol jest wskazany do stosowania u dorosłych w następujących przypadkach:

- Częstoskurcz nadkomorowy i szybka kontrola czynności skurczowej komór u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w okresie okołooperacyjnym, pooperacyjnym lub w innych przypadkach, gdy konieczna jest krótkotrwała kontrola czynności skurczowej komór za pomocą środka o krótkim działaniu.
- Niewyrównany częstoskurcz zatokowy, jeśli w ocenie lekarza szybka akcja serca wymaga swoistej interwencji.

Landiolol jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat w następujących przypadkach:

- zmniejszenie szybkiej akcji serca i konwersja do rytmu zatokowego u pacjentów z nawrotnym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym i nawrotnym częstoskurczem z węzła przedsionkowo-komorowego w przypadku, gdy adenozyna jest nieskuteczna, przeciwwskazana lub nie jest tolerowana.

Landiolol nie jest wskazany do stosowania w chorobach przewlekłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Landiolol jest przeznaczony do stosowania dożylnego w kontrolowanych warunkach. Landiolol powinien być podawany tylko przez wykwalifikowany personel medyczny. Dawkowanie landiololu należy dostosować indywidualnie.

Infuzję rozpoczyna się zazwyczaj z szybkością 10-40 mikrogramów/kg mc./min, co pozwala na spowolnienie akcji serca w ciągu 10-20 minut.

Jeśli wymagane jest szybkie zwolnienie czynności serca (w ciągu 2 do 4 minut), należy rozważyć podanie opcjonalnej dawki nasycającej 100 mikrogramów/kg mc./min przez 1 minutę, a następnie podawać ciągłą infuzję dożylną w dawce 10-40 mikrogramów/kg mc./min.

U pacjentów z zaburzeniami serca i wstrząsem septycznym należy stosować mniejsze dawki początkowe. Instrukcje dotyczące dawkowania podane są w punkcie „Szczególne grupy pacjentów” oraz w zintegrowanym schemacie dawkowania.

Maksymalna dawka: Dawka podtrzymująca może być zwiększona do 80 mikrogramów/kg mc./min przez ograniczony okres (patrz punkt 5.2), jeśli stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta wymaga zwiększenia dawki i umożliwia takie zwiększenie i jeśli maksymalna dawka dobowa nie jest przekroczona.

Maksymalna zalecana dawka dobowa landiololu chlorowodorku wynosi 57,6 mg/kg mc./dobę (np. infuzja w dawce 40 mikrogramów/kg mc./min. podawana przez 24 godziny).

Doświadczenie dotyczące stosowania infuzji landiololu w dawkach > 10 mikrogramów/kg mc./min trwającej dłużej niż 24 godziny jest ograniczone.

Wzór przeliczeniowy dla ciągłej infuzji dożylnej: mikrogramy/kg mc./min na ml/godz. (Runrapiq 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Dawka docelowa (mikrogramy/kg mc./min) x masa ciała (kg mc.)/100 = szybkość infuzji (ml/godz.)

Tabela przeliczeniowa (przykład):

kg masy ciała	1 µg/kg mc. /min	2 µg/kg mc. /min	5 µg/kg mc. /min	10 µg/kg mc. /min	20 µg/kg mc. /min	30 µg/kg mc. /min	40 µg/kg mc. /min	
40	0,4	0,8	2	4	8	12	16	ml/godz.
50	0,5	1	2,5	5	10	15	20	ml/godz.
60	0,6	1,2	3	6	12	18	24	ml/godz.
70	0,7	1,4	3,5	7	14	21	28	ml/godz.
80	0,8	1,6	4	8	16	24	32	ml/godz.
90	0,9	1,8	4,5	9	18	27	36	ml/godz.
100	1	2	5	10	20	30	40	ml/godz.

Opcjonalne podanie bolusa pacjentom stabilnym hemodynamicznie:

Wzór przeliczeniowy ze 100 mikrogramów/kg mc./min na ml/godz. (Runrapiq 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Szybkość infuzji dawki nasycającej (ml/godz.) przez 1 minutę = masa ciała (kg mc.)

(Przykład: szybkość infuzji dawki nasycającej 70 ml/godz. przez 1 minutę dla pacjenta o masie ciała 70 kg)

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8) dawkę landiololu należy zmniejszyć lub przerwać infuzję, a pacjent powinien w razie konieczności otrzymać odpowiednią opiekę medyczną. W przypadku wystąpienia niedociśnienia lub bradykardii podawanie landiololu może zostać wznowione w mniejszej dawce, po powrocie ciśnienia krwi lub akcji serca do akceptowalnej wartości. U pacjentów z niskim ciśnieniem skurczowym wymagane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas dostosowywania dawki i podczas infuzji podtrzymującej.

Zamiana na lek alternatywny: Po uzyskaniu odpowiedniej kontroli akcji serca oraz stabilizacji stanu klinicznego można przejść na leki alternatywne (takie jak doustne leki przeciwarytmiczne).

Gdy landiolol ma zostać zastąpiony lekami alternatywnymi, lekarz powinien starannie zapoznać się z informacjami o leku alternatywnym i jego dawkowaniu. W przypadku zastąpienia landiololu alternatywnym produktem leczniczym dawkę landiololu można zmniejszyć w następujący sposób:

- W ciągu pierwszej godziny po podaniu pierwszej dawki leku alternatywnego należy zmniejszyć szybkość infuzji landiololu o połowę (50%).
- Po podaniu drugiej dawki leku alternatywnego należy monitorować reakcję pacjenta i w przypadku utrzymania zadowalającej kontroli przez co najmniej jedną godzinę można przerwać infuzję landiololu.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby każdego stopnia zaleca się ostrożne dawkowanie, zaczynając od najmniejszej dawki.

Zaburzenia czynności serca

W celu uzyskania kontroli częstości akcji serca u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF <40%, CI <2,5 l/min/m^2, klasa 3-4 wg NYHA), np. po operacji kardiologicznej, w czasie niedokrwienia lub w stanach septycznych, stosowano mniejsze dawki początkowe od 1 mikrograma/kg mc./min i zwiększano je stopniowo pod ścisłą kontrolą ciśnienia tętniczego do 10 mikrogramów/kg mc./min. Można rozważyć dalsze zwiększanie dawki pod ścisłą kontrolą parametrów hemodynamicznych, jeżeli jest to konieczne i dobrze tolerowane przez pacjenta, biorąc pod uwagę stan układu sercowo-naczyniowego.

Wstrząs septyczny

U pacjentów we wstrząsie septycznym do kontroli częstości akcji serca stosowano mniejsze dawki, od 1 mikrograma/kg mc./min do maksymalnie 40 mikrogramów/kg mc./min. Dawkę zwiększano w przyrostach wynoszących 1 mikrogram/kg mc./min przy minimalnym odstępie 20 minut między kolejnymi dawkami pod ścisłą kontrolą ciśnienia tętniczego.

Dzieci i młodzież

Landiolol jest przeznaczony do podawania dożylnego tylko w warunkach monitorowania pacjenta. Dawkę landiololu należy dobierać indywidualnie. Podawanie rozpoczyna się zwykle od infuzji podawanej z szybkością wynoszącą 5 mikrogramów/kg mc./min, którą można stopniowo zwiększać do 40 mikrogramów/kg mc./min.

Doświadczenie w zakresie podawania infuzji landiololu dłużej niż 24 godziny u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

Dzieci z zaburzeniami czynności serca

W przypadku dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności serca należy zachować ostrożność i może być konieczne stosowanie mniejszej dawki początkowej, patrz punkt 5.1. Dalsze zwiększenie dawki można rozważyć w razie konieczności w warunkach ścisłego monitorowania parametrów hemodynamicznych, uwzględniając tolerancję ze strony układu sercowo-naczyniowego pacjenta.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Runrapiq należy przed podaniem poddać rekonstytucji (szczegółowe instrukcje, patrz punkt 6.6) i zużyć natychmiast po otwarciu (patrz punkty 4.4 i 6.3).

Produktu leczniczego Runrapiq nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz tych wymienionych w punkcie 6.6.

Landiolol powinien być podawany dożylnie przy użyciu wkłucia centralnego lub obwodowego i nie powinien być podawany przez to samo wkłucie dożylne co inne leki (patrz punkt 6.6).

W przeciwieństwie do innych beta-adrenolityków landiolol nie powoduje częstoskurczu z odstawienia wskutek nagłego przerwania podawania po trwającej 24 godziny ciągłej infuzji. Niemniej pacjentów należy ściśle monitorować, kiedy podawanie landiololu ma zostać przerwane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka bradykardia (poniżej 50 skurczów na minutę)
- Choroba węzła zatokowego
- Ciężkie zaburzenia przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym (bez stymulatora): blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia

- Wstrząs kardiogenny
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze
- Zdekompensowana niewydolność serca, jeśli nie jest związana z zaburzeniami rytmu serca
- Nadciśnienie płucne
- Nieleczony guz chromochłonny (*phaeochromocytoma*)
- Ostry napad astmy oskrzelowej
- Ciężka, niemożliwa do wyrównania kwasica metaboliczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Runrapiq należy przed podaniem poddać rekonstytucji i zużyć natychmiast po otwarciu (patrz punkt 6).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym jest niedociśnienie tętnicze, które szybko ustępuje po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Monitorowanie

U wszystkich pacjentów leczonych landiololem zaleca się ciągłe monitorowanie ciśnienia krwi i EKG.

Zespół preekscytacji

Należy unikać podawania beta-adrenolityków u pacjentów z zespołem preekscytacji w połączeniu z migotaniem przedsionków. U tych pacjentów beta-blokada węzła przedsionkowo-komorowego może zwiększać przewodzenie przez drogę dodatkową i wyzwalać migotanie komór.

Blok serca pierwszego stopnia

Z uwagi na negatywny wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego należy zachować ostrożność podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia (patrz także punkt 4.3).

Dławica typu Prinzmetala

Beta-adrenolityki mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicowych u pacjentów z dławicą typu Prinzmetala (dławicą naczynioskurczową) z powodu niehamowanego działania zwężającego tętnice wieńcowe zależnego od receptorów alfa-adrenergicznych. U takich pacjentów nie należy stosować nieselektywnych beta-adrenolityków, a selektywne $beta_1$-adrenolityki powinny być stosowane wyłącznie z zachowaniem najwyższej ostrożności.

Niewydolność serca i zaburzenia hemodynamiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania landiololu w celu kontroli czynności komór u pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca, jeśli pacjent ma (już wcześniej) niewydolność serca, zaburzenia hemodynamiczne lub przyjmuje inne leki zmniejszające którekolwiek lub wszystkie z następujących parametrów: opór obwodowy, napełnianie mięśnia sercowego, kurczliwość mięśnia sercowego lub rozchodzenie się impulsów elektrycznych w mięśniu sercowym. Należy rozważyć korzyści wynikające z potencjalnej kontroli akcji serca i ryzyko dalszego osłabienia kurczliwości mięśnia sercowego. W przypadku pojawienia się pierwszych objawów dalszego pogorszenia nie należy zwiększać dawki, a w razie konieczności należy przerwać podawanie landiololu i zapewnić pacjentom odpowiednią opiekę medyczną.

Jednoczesne podawanie

Nie zaleca się jednoczesnego podawania landiololu z werapamilem lub diltiazemem u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania landiololu u pacjentów z cukrzycą lub w przypadku hipoglikemii. Hipoglikemia jest bardziej nasilona w przypadku stosowania mniej kardioselektywnych beta-adrenolityków. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy zwiastujące hipoglikemię, takie jak częstoskurcz. Jednak może to nie dotyczyć zawrotów głowy i potliwości.

Niewydolność nerek

Główny metabolit landiololu (M1) jest wydalany przez nerki i może kumulować się u pacjentów z niewydolnością nerek.

Mimo że metabolit landiololu (M1) nie wykazuje aktywności blokującej receptory beta-adrenergiczne nawet w dawkach 200 razy większych niż dawka leku macierzystego, należy zachować ostrożność podczas stosowania landiololu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Wyniki badania klinicznego wskazują, że nie ma konieczności stosowania specjalnych środków ostrożności podczas podawania landiololu pacjentom w trakcie terapii nerkozastępczej.

Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym landiolol należy stosować z ostrożnością i dopiero po leczeniu wstępnym lekiem blokującym receptory alfa-adrenergiczne (patrz także punkt 4.3).

Spastyczne choroby oskrzeli

Pacjenci ze spastycznymi chorobami oskrzeli na ogół nie powinni przyjmować beta-adrenolityków. Ze względu na dużą względną selektywność wobec receptorów $beta_1$-adrenergicznych i możliwość stopniowego zwiększania dawki landiolol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów. Należy ostrożnie zwiększać dawkę landiololu w celu uzyskania możliwie najmniejszej skutecznej dawki.
W przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać infuzję, a w razie potrzeby podać agonistę receptorów $beta_2$-adrenergicznych. Jeżeli pacjent już przyjmuje leki pobudzające receptory $beta_2$-adrenergiczne, konieczne może być ponowne dostosowanie dawki tych leków.

Zaburzenia krążenia obwodowego

U pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (zespół lub choroba Raynauda, chromanie przestankowe) beta-adrenolityki należy stosować z dużą ostrożnością, ponieważ może wystąpić nasilenie tych zaburzeń.

Beta-adrenolityki mogą zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych. Pacjenci stosujący beta-adrenolityki mogą nie reagować na zwykle stosowane dawki adrenaliny podawanej w leczeniu reakcji anafilaktycznych (patrz także punkt 4.5).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia, na przykład pochodne dihydropirydyny (np. nifedypina), mogą zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego. U pacjentów z zaburzeniem czynności serca jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków może prowadzić do niewydolności serca. Zalecane jest ostrożne zwiększanie dawki landiololu oraz odpowiednie monitorowanie parametrów hemodynamicznych.

Leki przeciwarytmiczne

Należy zachować ostrożność w przypadku zwiększania dawki landiololu podczas jednoczesnego stosowania werapamilu, diltiazemu, leków przeciwarytmicznych klasy I, amiodaronu lub glikozydów naparstnicy, ponieważ jednoczesne stosowanie tych leków może prowadzić do nadmiernego zahamowania czynności serca i (lub) wystąpienia przedsionkowo-komorowych zaburzeń przewodzenia.

Landiolol nie powinien być stosowany jednocześnie z werapamilem ani diltiazemem u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwcukrzycowe

Jednoczesne stosowanie landiololu z insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może mieć wpływ na działanie hipoglikemizujące. Należy zwrócić uwagę na stężenie glukozy we krwi, gdy leki te podawane są jednocześnie, ponieważ blokada beta-adrenergiczna może maskować objawy hipoglikemii, takie jak częstoskurcz.

Leki stosowane w czasie znieczulenia

Dalsze podawanie beta-adrenolityków podczas indukcji znieczulenia, intubacji i zakończenia znieczulenia zmniejsza ryzyko wystąpienia arytmii.

W przypadku gdy status objętości wewnątrznaczyniowej pacjenta jest niepewny lub jednocześnie z landiololem stosowane są inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze (w tym inne beta-adrenolityki), może wystąpić osłabienie częstoskurczu odruchowego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego.

Hipotensyjne działanie wziewnych środków znieczulających może być nasilone przez landiolol. W celu utrzymania pożądanych parametrów hemodynamicznych można w razie konieczności zmodyfikować dawkowanie tych środków.

Dawkę landiololu należy zwiększać ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania ze środkami znieczulającymi powodującymi zwolnienie czynności serca, substratami esterazy (np. chlorek suksametonium) lub inhibitorami cholinesterazy (np. neostygmina), ponieważ jednoczesne podawanie może nasilać zwolnienie czynności serca lub wydłużać czas działania landiololu.

Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza wykazały, że jednoczesne podawanie suksametonium może zwiększyć maksymalne stężenie chlorowodorku landiololu we krwi o około 20%. Antagonistyczne hamowanie może również powodować wydłużenie czasu trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez chlorek suksametonium.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ mogą zmniejszać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania floktafeniny z beta-adrenolitykami.

Leki o działaniu hipotensyjnym (w tym leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne itp.)

Jednoczesne podawanie landiololu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, barbituranów, pochodnych fenotiazyny i innych leków hipotensyjnych może nasilać efekt obniżenia ciśnienia krwi. W celu uniknięcia nieoczekiwanego niedociśnienia tętniczego należy starannie dostosować dawkowanie landiololu. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania amisulprydu.

Skojarzenie landiololu ze środkami blokującymi zwoje nerwowe może nasilać działanie hipotensyjne.

Leki sympatykomimetyczne

Jednoczesne podawanie z lekami sympatykomimetycznymi o działaniu agonistycznym wobec receptorów beta-adrenergicznych może przeciwdziałać efektom landiololu. Może być konieczne dostosowanie dawki któregoś leku w zależności od reakcji pacjenta, lub zastosowanie alternatywnych środków terapeutycznych.

Leki wypłukujące aminy katecholowe

Jednoczesne podawanie landiololu z lekami wypłukującymi aminy katecholowe lub sympatolitykami (np. rezerpina, klonidyna, deksmedetomidyna) może powodować działanie addytywne. Pacjenci leczeni jednocześnie tymi lekami powinni być ściśle obserwowani pod kątem objawów niedociśnienia tętniczego lub znacznej bradykardii.

Jednoczesne stosowanie klonidyny i beta-adrenolityków zwiększa ryzyko „nadciśnienia z odbicia". Mimo że efektu „nadciśnienia z odbicia" nie obserwowano po podawaniu landiololu przez 24 godziny, nie można go wykluczyć w przypadku, gdy landiolol jest stosowany w połączeniu z klonidyną.

Heparyna

Po dożylnym podaniu heparyny w czasie infuzji landiololu u pacjentów poddawanych zabiegom sercowo-naczyniowym nastąpiło 50-procentowe zmniejszenie stężenia landiololu w osoczu, któremu towarzyszyły indukowany przez heparynę spadek ciśnienia tętniczego oraz wydłużenie czasu cyrkulacji landiololu. Częstość akcji serca nie uległa zmianie w tym przypadku.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Reakcje anafilaktyczne wywołane przez inne leki mogą być poważniejsze u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki. Tacy pacjenci mogą być oporni na leczenie adrenaliną w zwykłych dawkach, ale dożylne podanie glukagonu jest skuteczne (patrz także punkt 4.4).

Potencjalne interakcje metabolitów landiololu M1 i M2 z jednocześnie stosowanymi lekami nie są znane. Działanie farmakodynamiczne metabolitów jest uważane za nieistotne klinicznie (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzono jedynie u pacjentów dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania landiololu u kobiet w ciąży są ograniczone. W jedynym badaniu klinicznym z kontrolą placebo u 32 pacjentek oczekujących na poród przez cesarskie cięcie 200 mikrogramów/kg mc. landiololu podanego w momencie indukcji znieczulenia zmniejszyło hemodynamiczną odpowiedź na intubację dotchawiczą. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano różnic w wynikach noworodków w skali Apgar po 1 minucie i 5 minutach pomiędzy grupami landiololu i placebo. Ze względu na wysoką selektywność względem receptorów $beta_1$-adrenergicznych landiolol nie wpływał na skurcze macicy. Badania na zwierzętach nie wykazały istotnego klinicznie szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania landiololu podczas ciąży.

Mając na uwadze działanie farmakologiczne beta-adrenolityków, w późniejszym okresie ciąży należy uwzględnić działania niepożądane u płodu i noworodka (zwłaszcza hipoglikemię, niedociśnienie tętnicze i bradykardię).

Jeśli leczenie landiololem uważa się za niezbędne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi oraz rozwój płodu. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy landiolol lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie landiololu do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie landiololu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby landiolol powodował zmiany płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (ang. adverse drug reaction - ADR) zgłaszanymi podczas badań klinicznych (2382 pacjentów) oraz w badaniach wyników leczenia/ankietach na temat stosowania prowadzonych po wprowadzeniu landiololu do obrotu (1257 pacjentów) były niedociśnienie tętnicze i bradykardia (≥1 do <10%).

Działania niepożądane zestawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b. *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	*Niezbyt często:* zapalenie płuc* *Rzadko:* zapalenie śródpiersia*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	*Niezbyt często:* małopłytkowość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	*Niezbyt często:* hiponatremia* *Rzadko*: hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	*Niezbyt często*: niedokrwienie mózgu*, ból głowy *Rzadko:* zawał mózgu, zdarzenie mózgowo-naczyniowe, napad
Zaburzenia serca	*Często:* bradykardia *Niezbyt często:* migotane przedsionków, zatrzymanie akcji serca*, zahamowanie zatokowe, tachykardia* *Rzadko:* zawał mięśnia sercowego*, tachykardia komorowa*, zespół małego rzutu serca*, blok przedsionkowo-komorowy*, blok prawej odnogi pęczka Hisa*, pobudzenia dodatkowe komorowe i nadkomorowe
Zaburzenia naczyniowe	*Często:* niedociśnienie *Niezbyt często:* nadciśnienie* *Rzadko:* wstrząs*, uderzenie gorąca*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	*Niezbyt często:* obrzęk płucny *Rzadko:* astma*, niewydolność oddechu*, zaburzenie oddychania*, skurcz oskrzeli, duszność*, niedotlenienie*
Zaburzenia żołądka i jelit	*Niezbyt często:* wymiotowanie, nudności *Rzadko:* dyskomfort w jamie brzusznej, wydzielina z jamy ustnej, nieprzyjemny zapach oddechu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	*Niezbyt często:* zaburzenie wątroby*, hiperbilirubinemia*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	*Rzadko:* rumień, zimny pot*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	*Rzadko:* kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	*Rzadko:* niewydolność nerek*, ostre uszkodzenie nerek, skąpomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	*Rzadko:* gorączka*, dreszcze*, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej*, ból w miejscu podania *Częstość nieznana:* ból w miejscu aplikacji, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku
Badania diagnostyczne	*Często:* ciśnienia tętnicze krwi obniżone *Niezbyt często:* aminotransferaza alaninowa nieprawidłowa (AlAT/GPT)*, aminotransferaza asparaginianowa nieprawidłowa (AspAT/GOT)*, transferaza nieprawidłowa, liczba krwinek czerwonych nieprawidłowa*, hemoglobina nieprawidłowa*, hematokryt nieprawidłowy*, liczba płytek krwi nieprawidłowa, dehydrogenaza mleczanowa we krwi nieprawidłowa, mocznik we krwi nieprawidłowy*, kreatynina we krwi podwyższona*, fosfokinaza kreatynowa we krwi nieprawidłowa*, białko całkowite nieprawidłowe*, albumina we krwi nieprawidłowa*, potas we krwi nieprawidłowy*, cholesterol we krwi nieprawidłowy*, liczba krwinek białych nieprawidłowa* *Rzadko:* obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie, odwrócenie załamka T w elektrokardiogramie*, wydłużenie zespołu QRS w EKG, ciśnienie tętnicy płucnej podwyższone*, PO_2 obniżone*, mocznik w moczu podwyższony*, liczba neutrofilów nieprawidłowa, fosfataza alkaliczna we krwi nieprawidłowa*, fosfataza alkaliczna leukocytów we krwi nieprawidłowa, wolne kwasy tłuszczowe nieprawidłowe, chlorki we krwi

	nieprawidłowe, glukoza w moczu*, trójglicerydy we krwi nieprawidłowe*, białko w moczu obecne*

** Częstość na podstawie łącznej analizy danych z 42 badań (z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo, aktywny lek porównawczy lub nieotrzymującymi żadnego leczenia, a także badań bez grupy kontrolnej), w których landiolol podano 2264 pacjentom.*

c. Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach wyników leczenia/ankietach na temat stosowania prowadzonych po wprowadzeniu landiololu do obrotu częstość występowania niedociśnienia tętniczego i bradykardii wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,7% (1257 pacjentów). We wszystkich przypadkach niedociśnienia i bradykardii związanych z leczeniem landiololem w opisanych badaniach objawy ustępowały lub zmniejszały się samoistnie lub w ciągu kilku minut od zakończenia podawania landiololu i (lub) dodatkowego leczenia.

Ciężkie działania niepożądane na podstawie badań klinicznych i ankiet na temat stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu: wstrząs z powodu nadmiernego niedociśnienia odnotowano w jednym okołooperacyjnym przypadku w badaniu klinicznym u pacjenta z silnym krwawieniem (zdarzenie ustąpiło po 10 minutach od zakończenia podawania landiololu, prostaglandyny i izofluranu). Nagłe zatrzymanie krążenia, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, zahamowanie zatokowe i ciężka bradykardia zgłaszane podczas stosowania landiololu w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu występowały przede wszystkim u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z powikłaniami w postaci nadciśnienia tętniczego lub choroby serca.

Środki, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych, opisane zostały w punkcie 4.2.

d. Dzieci i młodzież

W badaniu LANDI-PED najczęstszym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych landiololem było niedociśnienie (10,0%, 6/60). Jednak po odstawieniu leku u wszystkich pacjentów nastąpił skuteczny powrót do prawidłowych wartości.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

W badaniu LANDI-SEP u pacjentów z posocznicą zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem landiololu były: niedociśnienie tętnicze (5 zdarzeń u 5/98 [5,1%] pacjentów), bradykardię (3 zdarzenia u 2/98 [2,0%] pacjentów) lub obniżenie częstości akcji serca (1 zdarzenie u 1/98 [1,0%] pacjentów), zaburzeniami czynności serca (1 zdarzenie u 1/98 [1,0%] pacjentów), zespół małego rzutu serca (1 zdarzenie u 1/98 [1,0%] pacjentów), wzrost aktywności enzymów wątrobowych (1 zdarzenie u 1/98 [1,0%] pacjentów), wzrost stężenia kwasu mlekowego we krwi (1 zdarzenie u 1/98 [1,0%] pacjentów) i wielomocz (1 zdarzenie u 1/98 [1,0%] pacjentów).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania landiololu u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Należy mieć na uwadze niejasności dotyczące profilu bezpieczeństwa landiololu, ponieważ działania niepożądane mogą również powstawać w wyniku zastosowania leczenia skojarzonego lub znieczulenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: ciężkie niedociśnienie tętnicze, ciężka bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogenny, nagłe zatrzymanie krążenia, skurcz oskrzeli, niewydolność oddechowa, utrata przytomności włącznie ze śpiączką, drgawki, nudności, wymioty, hipoglikemia i hiperkaliemia.

W przypadku przedawkowania należy natychmiast przerwać podawanie landiololu.

Czas potrzebny do ustąpienia objawów po przedawkowaniu zależy od dawki podanego landiololu. Chociaż efekt zmniejszenia częstości akcji serca słabnie szybko po zakończeniu podawania, może to zająć dłużej niż 30 minut, jak obserwowano po przerwaniu podawania przy terapeutycznych poziomach dawek.

Może być konieczne zastosowanie oddechu wspomaganego. Na podstawie obserwowanych objawów klinicznych należy rozważyć następujące środki:

- *Bradykardia:* należy podać dożylnie atropinę lub inny lek przeciwcholinergiczny, a następnie lek pobudzający receptory beta$_1$-adrenergiczne (np. dobutamina). Jeśli niemożliwe jest skuteczne leczenie bradykardii, może być konieczne zastosowanie stymulatora serca.
- *Skurcz oskrzeli:* należy podać wziewne beta$_2$-sympatykomimetyki. Jeśli to leczenie nie jest wystarczające, można rozważyć dożylne podanie beta$_2$-sympatykomimetyków lub aminofiliny.
- *Objawowe niedociśnienie tętnicze*: należy podawać dożylnie płyny i (lub) środki presyjne.
- *Niewydolność układu sercowo-naczyniowego lub wstrząs kardiogenny:* można podawać diuretyki (w przypadku obrzęku płuc) lub leki sympatykomimetyczne. Dawka sympatykomimetyków (w zależności od objawów, np. dobutamina, dopamina, noradrenalina, adrenalina) zależy od oczekiwanego efektu terapeutycznego. Jeśli konieczne jest dalsze leczenie, można podawać dożylnie następujące leki: atropinę, leki o działaniu inotropowym dodatnim i jony wapnia.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki

Kod ATC: C07AB14

Mechanizm działania/Działanie farmakodynamiczne

Landiolol jest wysoce wybiórczym antagonistą receptorów beta$_1$-adrenergicznych (stosowany jako czysty enancjomer S,S o dwóch centrach chiralności, wykazuje selektywność dla blokady receptorów beta$_1$ 255 razy większą niż dla blokady receptorów beta$_2$), który hamuje dodatnie działanie chronotropowe amin katecholowych: adrenaliny i noradrenaliny w sercu, gdzie są głównie zlokalizowane receptory beta$_1$-adrenergiczne. Uważa się, że podobnie jak inne beta-adrenolityki, landiolol zmniejsza aktywność układu współczulnego, powodując zmniejszenie częstości akcji serca, zmniejszenie spontanicznej aktywności ognisk ektopowych, spowalnia przewodzenie i wydłuża okres refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych landiolol bardzo krótkotrwale kontrolował częstoskurcz, wykazując szybki początek i koniec działania, a także wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i kardioprotekcyjne.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie danych zawartych w 21 opublikowanych badaniach klinicznych 1369 pacjentów z okołooperacyjnymi lub napadowymi tachyarytmiami nadkomorowymi (SVT) leczonych było landiololem. Punkt końcowy skuteczności zdefiniowano jako zmniejszenie częstości akcji serca i (lub) konwersję do rytmu zatokowego w leczeniu częstoskurczu zatokowego lub SVT. W ramach profilaktyki okołooperacyjnego migotania przedsionków oraz w leczeniu lub profilaktyce niekorzystnych efektów hemodynamicznych i innych reakcji na swoiste bodźce związane z procedurami inwazyjnymi leczenie landiololem zastosowano u 3039 pacjentów. Kontrola częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego były

głównymi parametrami skuteczności w tych badaniach. U pacjentów leczonych landiololem obserwowano znaczące zmniejszenie częstości akcji serca lub zapobieganie nagłemu wzrostowi częstości akcji serca.

Dzieci i młodzież

W prospektywnym badaniu LANDI-PED 60 pacjentów z SVT w wieku od 0 do <18 lat było leczonych landiololem przez maksymalny okres 24 godzin. Pacjenci mogli być włączeni do udziału w badaniu wyłącznie pod warunkiem, że byli oporni na leczenie adenozyną, po podaniu adenozyny występowały u nich nawroty lub mieli przeciwwskazania do stosowania adenozyny; lub mieli inną postać napadowego SVT niewskazaną do leczenia adenozyną. Czterdziestu pacjentów było w wieku poniżej 2 lat: średni wiek (ang. standard deviation, SD) wynosił 6,2 (5,1) miesiąca, 85% pacjentów było w grupie operacyjnej. Wśród 20 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat średni wiek wynosił 7,8 (4,4) roku, a 45% pacjentów było w grupie operacyjnej. Aby przeanalizować pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było osiągnięcie prawidłowego rytmu zatokowego w ciągu 210 minut, wykluczono pacjentów z nieadekwatną tachykardią zatokową (ang. Inappropriate sinus tachycardia, IST). Pierwszorzędowy punkt końcowy ustalono u 1/19 (5,3%) pacjentów w wieku poniżej 2 lat i u 6/11 (54,6%) pacjentów w wieku od 2 do poniżej 18 lat. Zmniejszenie częstości akcji serca o ≥20% (tj. drugorzędowy punkt końcowy skuteczności) osiągnięto u 14/40 (35%) pacjentów w wieku poniżej 2 lat i u 10/20 (50%) w wieku od 2 do 18 lat w ciągu 210 minut od infuzji landiololu. U większości pacjentów (81,67%) dobierano dawkę do dawki 40 mikrogramów/kg mc./min, średni całkowity czas leczenia (SD) wynosił 7,9 (8,4) godziny.

Wyniki badania **LANDI-PED: konwersja do prawidłowego rytmu zatokowego (ang. normal sinus rhythm, NSR) i zmniejszenie częstości akcji serca o >20% w ciągu 210 minut według typu SVT na początku badania**

		AVRT N = 7 n (%)	**FAT N = 8 n (%)**	**IST N = 30 n (%)**	**JET N = 12 n (%)**	**Inne N = 3 n (%)**
Konwersja do prawidłowego rytmu zatokowego w ciągu 210 min						
Grupa I (0-2 lata)	Tak		1 (12,5)	-		
	Nie	2 (28,6)	2 (25,0)	-	11 (91,7)	3 (100)
Grupa II + III (2-18 lat)	Tak	4 (57,1)	1 (12,5)	-	1 (8,33)	
	Nie	1 (14,3)	4 (50,0)	-		
Zmniejszenie częstości akcji serca o >20% w ciągu 210 min						
Grupa I (0-2 lata)	Tak	2 (28,6)	1 (12,5)	8 (26,7)	2 (16,7)	1 (33,3)
	Nie		2 (25,0)	13 (43,3)	9 (75,0)	2 (66,7)
Grupa II + III (2-18 lat)	Tak	4 (57,1)	3 (37,5)	2 (6,67)	1 (8,33)	
	Nie	1 (14,3)	2 (25,0)	7 (23,3)		

N = łączna liczba pacjentów według typu SVT w grupie wyjściowej; n (%) = liczba pacjentów (procentowa wartość N)
AVRT: nawrotny częstoskurcz przedsionkowo-komorowy ; IST: nieadekwatna tachykardia zatokowa; JET: ektopowy częstoskurcz węzłowy; FAT: ogniskowy częstoskurcz przedsionkowy

W badaniu retrospektywnym (LANDI-NEONATE) wzięło udział 62 noworodków, z których 59,7% było wcześniakami, a mediana wieku wynosiła jeden dzień (zakres: od 1 do 31 dni). Mediana masy ciała całej badanej populacji wynosiła 2,5 kg (zakres: od 0,6 do 5,4 kg). U wszystkich pacjentów występowały poważne powikłania popoporodowe. Na początku badania u 62 (100%) pacjentów wystąpiła niewydolność serca, a nadciśnienie płucne występowało u 47/62 pacjentów (75,8%). W okresie leczenia 90% pacjentów otrzymywało leki powodujące skurcz naczyń (noradrenalina, wazopresyna). Ponadto większości pacjentów (93,5%) przepisano leki o działaniu inotropowym dodatnim. Najczęściej pacjenci otrzymywali dobutaminę (92%) i milrinon (90%), a 71% pacjentów otrzymywało lewozymendan. Leczenie landiololem w ciągu 24 godzin znormalizowało u 92% pacjentów częstość akcji serca do wartości odpowiednich dla wieku. Mediana dawki początkowej wynosiła 8,8 mikrograma/kg mc./min (zakres od 3,9 do 25,3 mikrograma/kg mc./min), a mediana dawki podawanej przy normalizacji częstości akcji serca wynosiła 10 mikrogramów/kg mc./min (zakres od 2,4 do 44,4 mikrograma/kg mc./min). Mediana czasu trwania infuzji landiololu wynosiła 82,5 godziny (zakres od 2 godzin do 759,3 godzin).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podczas podawania w ciągłej infuzji dożylnej stężenie landiololu we krwi osiągnęło stan stacjonarny po około 15 minutach od rozpoczęcia podawania. Stan stacjonarny można również osiągnąć szybciej (do 2–5 minut) za pomocą schematów, które wykorzystują większą dawkę nasycającą podawaną w infuzji przez 1 minutę, a następnie podawanie mniejszych dawek w ciągłej infuzji.

Wchłanianie

U zdrowych ochotników średnie maksymalne stężenie landiololu w osoczu wynosiło 0,294 mikrograma/ml po podaniu pojedynczego bolusa landiololu w dawce 100 mikrogramów/kg mc. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu 2-godzinnej infuzji w dawkach 10, 20 i 40 mikrogramów/kg/min wynosiły odpowiednio: 0,2, 0,4 i 0,8 mikrogramów/ml.

W badaniu z udziałem pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków jedna grupa otrzymywała 40 mikrogramów/kg mc./min przez okres do 190 minut bez zwiększania dawki, co prowadziło do maksymalnego stężenia w osoczu, które wahało się od 0,52 do 1,77 mikrogramów/ml. W badanej grupie otrzymującej dawki zwiększane do 80 mikrogramów/kg mc./min przez 14–174 minut obserwowano maksymalne stężenie w osoczu od 1,51 do 3,33 mikrogramów/ml.

Ze względu na właściwości molekularne landiololu (małą masę cząsteczkową wynoszącą ok. 0,5 kDa i małą zdolność wiązania z białkami) nie oczekuje się istotnej reabsorpcji wskutek aktywnego transportu poprzez transportery nerkowe OAT1, OAT3 lub OCT2.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji landiololu wynosiła 0,3 l/kg–0,4 l/kg po podaniu pojedynczego bolusa w dawce 100–300 mikrogramów/kg mc. lub w stanie stacjonarnym podczas infuzji landiololu w dawce 20–80 mikrogramów/kg mc./min.

Wiązanie landiololu z białkami jest niewielkie (<10%) i zależy od dawki.

Metabolizm

Landiolol jest metabolizowany przez hydrolizę grupy estrowej. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że landiolol jest metabolizowany głównie w osoczu przez pseudocholinesterazy i karboksyloesterazy. Hydroliza powoduje uwolnienie ketalu (składnik alkoholowy), który jest dalej rozszczepiany z wytworzeniem glicerolu i acetonu, oraz składnika kwasu karboksylowego (metabolit M1), który następnie ulega beta-oksydacji z wytworzeniem metabolitu M2 (podstawiony kwas benzoesowy). Działanie metabolitów landiololu M1 i M2 blokujące receptory $beta_1$-adrenergiczne stanowi 1/200 lub mniej działania macierzystego związku, co wskazuje na niewielki wpływ na farmakodynamikę, uwzględniając maksymalną zalecaną dawkę i czas trwania infuzji landiololu.

Landiolol ani jego metabolity M1 i M2 nie wykazywały hamującego wpływu na aktywność metaboliczną różnych enzymów cytochromu P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) w warunkach *in vitro*. Zawartość cytochromu P450 nie ulegała zmianie u szczurów po wielokrotnym podaniu dożylnym landiololu. Nie ma dostępnych danych na temat potencjalnego wpływu landiololu lub jego metabolitów na indukcję lub zależne od czasu hamowanie CYP P450.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji landiololu u ludzi jest mocz. Po podaniu dożylnym około 75% podanej dawki (54,4% w postaci metabolitu M1 i 11,5% w postaci metabolitu M2) jest wydalane w ciągu 4 godzin. Podstawową drogą wydalania/eliminacji landiololu jest mocz, a wskaźnik wydalania landiololu i jego głównych metabolitów M1 i M2 z moczem wynosi > 99% w ciągu 24 godzin.

Całkowity klirens landiololu wynosił 66,1 ml/kg mc./min po podaniu landiololu w dawce 100 mikrogramów/kg w pojedynczym bolusie oraz 57 ml/kg mc./min w stanie stacjonarnym po podaniu landiololu w dawce 40 mikrogramów/kg mc./min w 20-godzinnej ciągłej infuzji.

Okres półtrwania landiololu w fazie eliminacji wynosił 3,2 minuty po podaniu landiololu w dawce 100 mikrogramów/kg mc. w pojedynczym bolusie i 4,52 minuty po podaniu landiololu w dawce 40 mikrogramów/kg mc./min w 20-godzinnej ciągłej infuzji.

Liniowość lub nieliniowość

Landiolol wykazywał liniową zależność farmakokinetczno-farmakodynamiczną (stężenie-skutek) w całym zakresie zalecanych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wpływ czynności wątroby na farmakokinetykę landiololu badano u sześciu pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (5 pacjentów z klasą A w skali Childa-Pugha, jeden pacjent z klasą B w skali Childa-Pugha, średni poziom cholinesterazy w osoczu -62%) i sześciu zdrowych ochotników. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby wykazują zmniejszenie objętości dystrybucji landiololu oraz wzrost stężenia landiololu w osoczu o 40%. Okres półtrwania i eliminacja leku nie różnią się od tych obserwowanych u zdrowych osób dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Właściwości farmakokinetyczne landiololu badano u pacjentów (n=7) we wstrząsie septycznym otrzymujących terapię nerkozastępczą. Udział klirensu dializacyjnego w całkowitym klirensie landiololu wyniósł około 2%, co uznaje się za wartość zaniedbywalną. Jeśli chodzi o metabolit M1 landiololu, udział klirensu dializacyjnego w klirensie całkowitym wyniósł około 30%. Nie zaobserwowano kumulacji landiololu ani jego metabolitu M1 w 8-godzinnym okresie badania. Wyniki tego badania klinicznego wskazują na brak konieczności stosowania szczególnych środków ostrożności podczas podawania landiololu pacjentom w trakcie terapii nerkozastępczej.

Dzieci i młodzież

W badaniu LANDI-PED, w którym landiolol podawano w ciągłej infuzji dożylnej, badano właściwości farmakokinetyczne landiololu u 16 pacjentów (zakres od 0 do 16 lat). Średnie stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 0,2 mikrograma/ml, 0,5 mikrograma/ml i 0,6 mikrograma/ml dla podanych dawek 10 mikrogramów/kg mc./min, 20 mikrogramów/kg mc./min i 40 mikrogramów/kg mc./min W stanie stacjonarnym po infuzji landiololu w dawkach od 5 do 40 mikrogramów/kg mc./min objętość dystrybucji landiololu wynosiła 0,4 l/kg mc., całkowity klirens wynosił 69,5 ml/min/kg mc., a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 4,2 minuty.

W innym badaniu (HEARTFUL) zbadano całkowity klirens landiololu u 21 pacjentów (w wieku od ≥ 3 miesięcy do < 15 lat), u których wystąpiły SVT i którzy byli leczeni dawką od 1 do 10 mikrogramów/kg mc./min. Mediana całkowitego klirensu wynosiła 43,0 ml/min/kg mc. (zakres od 27,8 do 206) w całej populacji.

Rasa biała i rasa azjatycka

Nie obserwowano istotnych różnic w farmakokinetyce landiololu między osobami rasy białej a osobami z populacji japońskiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Podczas stosowania landiololu z szybkością infuzji stosowaną w warunkach klinicznych i przy ekspozycji osiąganej w warunkach klinicznych nie wykazuje on toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój potomstwa. Najmniejsza zidentyfikowana wartość NOAEL wynosiła 25 mg/kg mc./min w badaniach zarodka i płodu u szczurów, co stanowi 100-krotność maksymalnej dawki stosowanej w warunkach klinicznych.

Przenikanie landiololu do mleka szczurów zaobserwowano po podaniu dożylnym landiololu w bolusie w dawce 1 mg/kg mc., przy czym stężenie w mleku było większe niż w osoczu matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Sodu wodorotlenek (E524) (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Chemiczną i fizyczną stabilność użytkową produktu po rekonstytucji wykazano przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej lub chlorobutylowej, z uszczelnieniem typu „flip off".

Wielkość opakowania: 1 fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawierający 300 mg landiololu chlorowodorku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Leku Runrapiq nie wolno podawać bez wcześniejszej rekonstytucji.

Sposób użycia

Rozpuścić 1 fiolkę w 50 ml jednego z następujących roztworów:

- roztwór 0,9% NaCl (9 mg/ml)
- roztwór 5% glukozy (50 mg/ml)
- roztwór Ringera
- mleczanowy roztwór Ringera.

Biały lub białawy proszek rozpuszcza się całkowicie po rekonstytucji. Delikatnie wymieszać, aż do uzyskania klarownego roztworu. Po rekonstytucji roztwór należy obejrzeć pod kątem widocznych cząstek i przebarwień. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amomed Pharma GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wiedeń

Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23880

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.03.2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.07.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-08-06