

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 rozpuszczeniu (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 prawie biały proszek.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Częstoskurcz nadkomorowy i szybka kontrola czynności skurczowej komór u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w okresie okołoperacyjnym, 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 szybki rytm serca wymaga swoistej interwencji.

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 od podania dawki z szybkością 10-40 mikrogramów/kg mc./min, co pozwala na uzyskanie zwolnionej czynności 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 ciągle infuzję dożylną w dawce 10-40 mikrogramów/kg mc./min.

U pacjentów z zaburzeniami serca należy stosować mniejsze dawki początkowe. Instrukcje dotyczące dawkowania podane są w punkcie „Szczegółne 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 hemodynamiczny pacjenta wymaga zwiększenia dawki i umożliwia takie zwiększenie i jeśli maksymalna dawka dobową nie jest przekroczona.

Maksymalna zalecana dawka dobową landiololu chlorowodoru 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 dożylniej: 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)/100 = szybkość infuzji (ml/godz.)

Tabela przeliczeniowa (przykład):

	zakres dla pacjentów z zaburzeniami serca							
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.) na 1 minutę = masa ciała (kg)

(Przykład: szybkość infuzji dawki nasycającej 70 ml/godz. na 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 przeciwaritmiczne).

Gdy landiolol ma zostać zastąpiony lekami alternatywnymi, lekarz powinien starannie zapoznać się z informacjami o leku alternatywnym. 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.

Szczególne grupy pacjentów

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 rytmu serca u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF <40%, CI <2,5 l/min/m², 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. Jeśli jest to konieczne, można rozważyć dalsze zwiększanie dawki pod ścisłą kontrolą parametrów hemodynamicznych i jeżeli jest to dobrze tolerowane przez pacjenta biorąc pod uwagę stan układu sercowo-naczyniowego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania landiololu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednakże nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Runrapiq musi zostać rozpuszczony przed podaniem (szczegółowe instrukcje patrz punkt 6.6) i zużyty natychmiast po otwarciu (patrz punkty 4.4 i 6.3).

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

Landiolol powinien być podawany dożylnie, przy użyciu wklucia centralnego lub obwodowego i nie powinien być podawany przez to samo wklucie dożylnie z innymi lekami (patrz punkt 6.6).

W przeciwieństwie do innych beta-adrenolityków, landiolol nie powoduje tachykardii z odstawienia wskutek nagłego przerwania podawania po trwającej 24 godziny ciągłej infuzji. Niemniej jednak, pacjenci powinni być ściśle monitorowani w przypadku, 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 kardiogeny
- 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 Runapiq musi zostać rozpuszczony przed podaniem i zużyty natychmiast po otwarciu (patrz punkt 6).

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

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

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

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 może wyzwać migotanie komór.

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).

Jednoczesne podawanie landiololu z werapamilem lub diltiazemem nie jest zalecane u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

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 beta₁-adrenolityki powinny być stosowane wyłącznie z zachowaniem najwyższej ostrożności.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania landiololu w celu kontroli czynności komór u pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca, jeśli pacjent ma (istniejącą) niewydolność serca, zaburzenia hemodynamiczne lub przyjmuje inne leki zmniejszające którykolwiek 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 rytmu serca i ryzyko dalszego osłabienia kurczliwości mięśnia sercowego. W przypadku pojawienia się pierwszych objawów dalszego pogorszenia, nie należy zwiększać dawki i, w razie konieczności, należy przerwać podawanie landiololu, a pacjenci powinni otrzymać odpowiednią opiekę medyczną.

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

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

Pacjenci ze spastycznymi chorobami oskrzeli na ogół nie powinni przyjmować beta-adrenolityków. Ze względu na dużą względną selektywność wobec receptorów beta₁-adrenergicznych i możliwość stopniowego zwiększania dawki, landiolol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze spastycznymi chorobami oskrzeli. Należy ostrożnie zwiększać dawkę landiololu w celu uzyskania możliwie najmniejszej skutecznej dawki. W przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać infuzję oraz, w razie potrzeby, podać agonistę receptorów beta₂-adrenergicznych. Jeżeli pacjent już

przyjmuje leki pobudzające receptory beta₂-adrenergiczne, konieczne może być ponowne dostosowanie dawki tych leków.

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

Beta-adrenolityki mogą zwiększać zarówno wrażliwość na alergen, jak również 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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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.

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

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

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 tachykardia.

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 stosowane są jednocześnie z landiololem 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 należy, w razie potrzeby, 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 we krwi chlorowodoru landiololu o około 20%. Antagonistyczne hamowanie może również powodować wydłużenie czasu trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez chlorek suksametonium.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Połączenie landiololu ze środkami blokującymi zwoje nerwowe może nasilać efekt hipotensyjny.

NLPZ mogą zmniejszać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków.

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

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.

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.

Jednoczesne podawanie landiololu z lekami wypłukującymi katecholaminy 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 podaniu landiololu przez 24 godziny, nie można go wykluczyć w przypadku, gdy landiolol jest stosowany w połączeniu z klonidyną.

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 dożylnie podanie glukagonu jest skuteczne (patrz także punkt 4.4).

Po dożylnym podaniu heparyny w czasie infuzji landiololu u pacjentów poddawanych zabiegom sercowo-naczyniowym, nastąpiło 50% zmniejszenie stężenia landiololu w osoczu, jednocześnie z indukowanym przez heparynę zmniejszeniem ciśnienia tętniczego oraz wydłużeniem czasu cyrkulacji landiololu. Częstość akcji serca nie uległa zmianie w takim przypadku.

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 interakcji przeprowadzano jedynie u osób dorosłych.

Nie wiadomo, czy zakres farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji lekowych jest podobny w populacji dzieci w stosunku do osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania produktu Runrapiq u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały istotnego klinicznie 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 jest uważane 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 u ludzi. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wykazały przenikanie landiololu do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję dotyczącą przerwania karmienia piersią lub przerwania

albo odstawienia leczenia landiololem, uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki związane z leczeniem.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (ADR) zgłoszonym podczas badań klinicznych (1569 pacjentów) oraz w badaniach/doświadczeniach 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ 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	<i>Niezbyt często:</i> zapalenie płuc <i>Rzadko:</i> zapalenie śródpiersia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Rzadko:</i> małopłytkowość, zaburzenia dotyczące płytek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Niezbyt często:</i> hiponatremia <i>Rzadko:</i> hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często:</i> niedokrwienie mózgu, bóle głowy <i>Rzadko:</i> zawał mózgu, udar mózgu, drgawki
Zaburzenia serca	<i>Często:</i> bradykardia <i>Niezbyt często:</i> nagłe zatrzymanie krążenia, zahamowanie zatokowe, tachykardia <i>Rzadko:</i> zawał mięśnia sercowego, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków, zespół małego rzutu serca, blok przedsionkowo-komorowy, blok prawej odnogi pęczka Hisa, pobudzenia dodatkowe komorowe i nadkomorowe
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często:</i> niedociśnienie tętnicze <i>Niezbyt często:</i> nadciśnienie tętnicze <i>Rzadko:</i> wstrząs, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często:</i> obrzęk płuc <i>Rzadko:</i> astma, niewydolność oddechowa, zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, duszność, niedotlenienie
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty <i>Rzadko:</i> dyskomfort w jamie brzusznej, wydzielina z jamy ustnej, nieświeży oddech
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Niezbyt często:</i> zaburzenia wątroby <i>Rzadko:</i> hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko:</i> rumień, zimne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Rzadko:</i> skurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Rzadko:</i> niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, skąpomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Rzadko:</i> gorączka, dreszcze, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w miejscu podania <i>Częstość nieznana:</i> ból w miejscu podania, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> obniżenie ciśnienia krwi <i>Niezbędnie często:</i> obniżenie odcinka ST w EKG, nieprawidłowy wskaźnik sercowy, nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT/GPT), nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT/GOT), nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi, nieprawidłowa liczba białych i czerwonych krwinek, nieprawidłowe stężenie hemoglobiny, nieprawidłowy hematokryt, nieprawidłowa liczba płytek krwi, nieprawidłowa aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, nieprawidłowe stężenie mocznika we krwi, nieprawidłowe stężenie kreatyniny we krwi, nieprawidłowa aktywność kinazy kreatynowej we krwi, nieprawidłowe stężenie białka całkowitego, nieprawidłowe stężenie albumin we krwi, nieprawidłowe stężenie sodu i potasu we krwi, nieprawidłowe stężenie cholesterolu we krwi, nieprawidłowe stężenie triglicerydów we krwi, obecność białka w moczu, <i>Rzadko:</i> zwiększenie ciśnienia tętniczego, inwersja załamka T w EKG; elektrokardiogram: wydłużenie zespołu QRS, zmniejszenie częstości akcji serca, wzrost ciśnienia tętniczego w płucach, zmniejszenie PO ₂ , nieprawidłowa liczba neutrofilów, nieprawidłowa aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, nieprawidłowa aktywność fosfatazy zasadowej leukocytów, nieprawidłowe stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, nieprawidłowe stężenie chlorków krwi, obecność glukozy w moczu

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie tętnicze i bradykardia (patrz także punkt 4.2) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych landiololem. Niedociśnienie tętnicze obserwowano u 8,5% spośród 948 pacjentów leczonych landiololem w kontrolowanych badaniach klinicznych (vs. 2,1% otrzymujących placebo, 8,5% otrzymujących leczenie porównawcze i 5,7% bez leczenia) oraz u 8,6% z 581 pacjentów w badaniach niekontrolowanych. Bradykardię obserwowano u 2,1% spośród 948 pacjentów leczonych landiololem w kontrolowanych badaniach klinicznych (vs. 0% otrzymujących placebo, 2,5% otrzymujących leczenie porównawcze i 2,4% bez leczenia) oraz u 0,5% z 581 pacjentów w badaniach niekontrolowanych. W badaniach/doświadczeniach 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 doświadczeń 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 mających nadciśnienie tętnicze lub chorobę serca jako powikłania.

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

Parametry laboratoryjne: Nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych odnotowano w kontekście działań niepożądanych, ale zgłaszano je również oddzielnie. W badaniach kontrolowanych nieprawidłowe

wartości AlAT, AspAT i bilirubiny obserwowano u 5% pacjentów leczonych landiololem (n = 241) i 7% w grupie kontrolnej (n = 243). Ogólna częstość występowania zmian parametrów laboratoryjnych w tych badaniach wynosiła 8,7% u pacjentów leczonych landiololem i 13,6% w grupie kontrolnej. Zmiany wartości laboratoryjnych ustępowały lub zmniejszały się i nie zostały uznane za istotne klinicznie.

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 kardiogeny, nagłe zatrzymanie krążenia, skurcz oskrzeli, niewydolność oddechowa, utrata przytomności do śpiączki, drgawki, nudności, wymioty, hipoglikemia i hiperkaliemia.

W przypadku przedawkowania, należy natychmiast przerwać podawanie landiololu.

Czas potrzebny do ustąpienia objawów przedawkowania po przedawkowaniu zależy od dawki podanego landiololu. Chociaż efekt zmniejszenia częstości akcji serca maleje szybko po zakończeniu podawania, może utrzymywać się 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 przeciwocholinergiczny, a następnie lek pobudzający receptory beta₁-adrenergiczne (np. dobutamina). Jeśli niemożliwe jest skuteczne leczenie bradykardii, może być konieczne zastosowanie stymulatora serca.
- *Skurcz oskrzeli*: Należy podać wziewne beta₂-sympatykomimetyki. Jeśli to leczenie nie jest wystarczające, można rozważyć dożylnie podanie beta-2-sympatykomimetyków lub aminofiliny.
- *Objawowe niedociśnienie tętnicze*: Należy podawać dożylnie płyny i (lub) środki presyjne.
- *Niewydolność układu sercowo-naczyniowego lub wstrząs kardiogeny*: 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

Mechanizm działania/Działanie farmakodynamiczne

Landiolol jest wysoce wybiórczym antagonistą receptorów β_1 -adrenergicznych (selektywność dla blokady receptorów β_1 jest 255 razy większa niż dla blokady receptorów β_2), który hamuje dodatnie działanie chronotropowe amin katecholowych: adrenaliny i noradrenaliny w sercu, gdzie są głównie zlokalizowane receptory β_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 zwiększa okres refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego. Landiolol nie wykazuje żadnej aktywności stabilizującej błony komórkowe lub wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej *in vitro*. W badaniach przedklinicznych i klinicznych landiolol bardzo krótkotrwale kontrolował częstoskurcz, wykazując szybki początek i koniec działania, a także wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i kardioprotekcyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie danych zawartych w opublikowanych badaniach klinicznych, 991 pacjentów z okołoperacyjnymi lub napadowymi tachyarytmiami nadkomorowymi (SVT) leczonych było landiololem. Punkt końcowy skuteczności określano jako zmniejszenie częstości akcji serca i (lub) konwersję do rytmu zatokowego w leczeniu częstoskurczu zatokowego lub SVT. W ramach profilaktyki okołoperacyjnej migotania przedsionków oraz w leczeniu lub zapobieganiu niekorzystnym efektom hemodynamicznym i innym reakcjom na swoje bodźce związane z procedurami inwazyjnymi, u 3039 pacjentów zastosowano leczenie landiololem. Kontrola częstości akcji serca i ciśnienia krwi były głównym parametrem skuteczności w tych badaniach. U pacjentów leczonych landiololem obserwowano znaczące zmniejszenie częstości akcji serca lub zapobieganie nagłemu wzrostowi częstości akcji serca. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych są dostępne dla 1569 pacjentów (patrz punkt 4.8). W kontrolowanych badaniach klinicznych, działania niepożądane obserwowano u 12% pacjentów leczonych landiololem (vs. 5,8% otrzymujących placebo, 20,5% otrzymujących aktywne leczenie porównawcze i 6,1% bez leczenia). W badaniach niekontrolowanych, wskaźnik działań niepożądanych u pacjentów leczonych landiololem wynosił 16%. W badaniach/doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu, 1257 pacjentów z okołoperacyjnym SVT (w tym trzepotanie przedsionków) leczonych było landiololem. Wskaźnik działań niepożądanych wynosił 8,0%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Runrapiq w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu lub zapobieganiu arytmii nadkomorowym. Więcej informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Dane na temat leczenia tachyarytmii nadkomorowych przy użyciu landiololu u dzieci są ograniczone i opierają się na opublikowanej literaturze. Ciągła infuzja landiololu w dawce 4 mikrogramów/kg mc./min zmniejszyła częstość akcji serca i przywróciła prawidłowy rytm zatokowy u 3-miesięcznego niemowlęcia z pooperacyjnym ektopowym częstoskurczem węzłowym.

Czterech pacjentów w wieku od 14 dni do 2 lat, u których wystąpił okołoperacyjny ektopowy częstoskurcz węzłowy leczonych było landiololem. U wszystkich pacjentów otrzymujących landiolol w dawce w zakresie od 1,0 do 10,0 mikrogramów/kg mc./min uzyskano pomyślną kontrolę częstości akcji serca. Nie obserwowano działań niepożądanych, takich jak bradykardia, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia. W analizie retrospektywnej, 12 pacjentów w wieku od 4 dni i 9 lat z rozpoznaniem tachyarytmii pooperacyjnych leczono landiololem (średnia dawka podtrzymująca wynosiła $6,8 \pm 0,9$ mikrogramów/kg mc./min), uzyskując zwolnienie akcji serca lub konwersję do rytmu zatokowego. Tachyarytmia uległa konwersji do rytmu zatokowego w 70,0% przypadków, a średni czas potrzebny do osiągnięcia zwolnienia akcji serca wynosił $2,3 \pm 0,5$ godziny. U jednego pacjenta leczonego landiololem w dawce 10 mikrogramów/kg mc./min wystąpiła bradykardia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podczas podawania w ciągłej infuzji dożylniej, 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 w osoczu landiololu wynosiło 0,294 mikrograma/ml po podaniu pojedynczego bolusa landiololu w dawce 100 mikrogramów/kg mc. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu dawek 10, 20 i 40 mikrogramów/kg/min w 2-godzinnej infuzji wynosiły odpowiednio: 0,2, 0,4 i 0,8 mikrogramów/ml.

W badaniu z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków, jedna grupa otrzymywała dawki 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 zwiększające się do 80 mikrogramów/kg mc./min. przez 14 do 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 składnik kwasu karboksylowego (metabolit M1), który następnie ulega beta-oksydacji z wytworzeniem metabolitu M2 (podstawiony kwas benzoesowy). Blokujące receptory beta₁-adrenergiczne działanie metabolitów landiololu M1 i M2 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 oraz 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 wydalone w ciągu 4 godzin.

Podstawową drogą wydalania/eliminacji landiololu jest mocz, ze wskaźnikiem wydalania w moczu landiololu i jego głównych metabolitów M1 i M2 wynoszącym > 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.

Liniiowość lub nieliniowość

Landiolol wykazywał liniową zależność farmakokinetyczno-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 Child-Pugh, jeden pacjent z klasą B w skali Child-Pugh, 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 zaburzeniami czynności nerek.

Populacja kaukaska i azjatycka

Nie obserwowano istotnych różnic w farmakokinetyce landiololu między populacją kaukaską i japońską.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Podczas stosowania landiololu z szybkością infuzji stosowaną w warunkach klinicznych i przy ekspozycji osiąganą w warunkach klinicznych, nie wykazuje on toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa. Najmniejsza zidentyfikowana wartość NOAEL wynosiła 25 mg/kg mc./min w badaniach zarodka i płodu u szczurów, co jest 100-krotnie większą wartością w porównaniu z maksymalną dawką stosowaną w warunkach klinicznych.

Przenikanie landiololu do mleka szczurów zaobserwowano po podaniu dożylnym landiololu w bolusie w dawce 1 mg/kg mc., zaś stężenia w mleku były większe niż stężenia w osoczu matki.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Chemiczną i fizyczną stabilność użytkową produktu po rozpuszczeniu 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 przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej lub chlorobutyłowej, z uszczelnieniem typu „flip off” w tekturowym pudełku.

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

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

Runrapiq nie wolno podawać bez wcześniejszego rozpuszczenia.

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 rozpuszczeniu. Delikatnie wymieszać, aż do uzyskania klarownego roztworu. Rozpuszczony 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

04.11.2022