ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20160357
Разрешение № BG/MA/MP - 73062 01-10-2026
Одобрение № ...../.....

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рапиблок 300 mg прах за инфузионен разтвор
Rapibloc 300 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 300 mg ландиололов хидрохлорид (landiolol hydrochloride), еквивалентни на 280 mg ландиолол (landiolol).

След реконституиране (вж. точка 6.6) всеки 1 ml съдържа 6 mg ландиололов хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ландиолол е показан при възрастни за употреба при:

- Надкамерна тахикардия и за бързо овладяване на камерната честота при пациенти с предсърдно мъждене или предсърдно трептене в периоперативния и постоперативния период или при други обстоятелства, при които е желателен краткосрочен контрол на камерната честота с краткодействащо средство.
- Некомпенсаторна синусова тахикардия, където по преценка на лекаря ускорената сърдечна дейност изисква специфична интервенция.

Ландиолол е показан при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години за:

- бърз контрол на сърдечната честота и конверсия към синусов ритъм при пациенти с атриовентрикуларна риентри тахикардия и атриовентрикуларна нодална риентри тахикардия, ако аденозин е неефикасен, противопоказан или не се понася.

Ландиолол не е показан за употреба при хронични състояния.

4.2 Дозировка и начин на приложение

<u>Дозировка</u>

Ландиолол е предназначен за интравенозно приложение в условия на мониториране. Само добре квалифициран медицински специалист следва да прилага ландиолол. Дозировката на ландиолол трябва да се титрира индивидуално.

Инфузията обикновено започва със скорост 10 – 40 микрограма/kg/min, при което понижаване на сърдечната честота ще бъде постигнато след 10 – 20 min.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

В случай че е необходимо бързо понижаване на сърдечната честота (в рамките на 2 до 4 минути), може да се обмисли прилагане на натоварваща доза 100 микрограма/kg/min за 1 минута, последвана от непрекъсната интравенозна инфузия със скорост 10 – 40 микрограма/kg/min.

При пациенти със сърдечна дисфункция или септичен шок трябва да се прилагат по-ниски начални дози. Указания за дозирането са дадени в частта „Специални популации“ и в интегрираната схема на дозиране.

Максимална доза: Поддържащата доза може да бъде увеличена до 80 микрограма/kg/min за ограничен период от време (вж. точка 5.2), ако сърдечно-съдовият статус на пациента налага и позволява такова увеличение на дозата и то не води до превишаване на максималната дневна доза.

Максималната препоръчителна дневна доза ландиололов хидрохлорид е 57,6 mg/kg/денонощие (т.е. инфузия със скорост 40 микрограма/kg/min в продължение на 24 часа).

Наличен е ограничен опит от инфузия на ландиолол с продължителност повече от 24 часа при дози >10 µg/kg/min.

Формула за преизчисляване на продължителната интравенозна инфузия от микрограми/kg/min към ml/h (Рапиблок 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

целева доза (микрограми/kg/min) × телесно тегло (kg)/100 = скорост на инфузия (ml/h)

Таблица за преобразуване (пример):

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

Възможно начално болусно приложение при хемодинамично стабилни пациенти:
Формула за преобразуване от 100 микрограма/kg/min до ml/h (Рапиблок 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

скорост на инфузия (ml/h) на натоварващата доза, която се прилага за 1 минута = телесното тегло (kg)
(Пример: скоростта на инфузия на натоварващата доза, която се прилага за 1 минута, за пациент с тегло 70 kg е 70 ml/h)

В случай на нежелана реакция (вж. точка 4.8) дозата ландиолол трябва да бъде намалена или инфузията да се прекрати и пациентите трябва да получат подходящо лечение, ако е необходимо. В случай на хипотония или брадикардия приложението на ландиолол може да бъде възобновено в по-ниска доза след възстановяване на кръвното налягане и сърдечната честота до приемливи стойности. При пациенти с ниско систолно кръвно налягане е необходимо повишено внимание при адаптиране на дозата и по време на поддържащата инфузия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Преминаване към алтернативно лекарство: След постигане на адекватен контрол на сърдечната честота и на стабилно клинично състояние може да се осъществи преход към алтернативни лекарствени продукти (като напр. перорални антиаритмични лекарства).

При прехода от ландиолол към алтернативни лекарствени продукти лекарят трябва внимателно да вземе предвид информацията и дозировката на алтернативното лекарство. При преминаване към алтернативен лекарствен продукт дозировката на ландиолол може да се намали както следва:

- Инфузионната скорост на ландиолол през първия час след приложението на първата доза от алтернативния лекарствен продукт трябва да се намали наполовина (50%).
- След приложение на втората доза от алтернативния лекарствен продукт отговорът на пациента трябва да се наблюдава и, ако се постигне поддържане на задоволителен контрол за поне един час, инфузията ландиолол може да се прекрати.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Данните относно лечението на пациенти с чернодробно увреждане са ограничени (вж точка 5.2). Препоръчва се внимателно титриране на дозата при пациенти с каквато и да е степен на чернодробно увреждане, като се започне с най-ниската доза.

Сърдечна дисфункция

При пациенти с нарушена функция на лявата камера (LVEF < 40%, CI < 2,5 l/min/m^2, NYHA 3-4), напр. след сърдечна операция, по време на исхемия или при септични състояния, са използвани по-ниски дози, започващи от 1 микрограм/kg/min и са увеличавани стъпаловидно до не повече от 10 микрограма/kg/min при внимателно наблюдение на кръвното налягане, за да се постигне контрол на сърдечната честота. По-нататъшни увеличения на дозата може да се обмислят при стриктно следене на хемодинамичните параметри, ако такива увеличения са необходими и поносими от гледна точка на сърдечно-съдовия статус на пациента.

Септичен шок

За постигане на контрол на сърдечната честота при пациенти със септичен шок са използвани по-ниски дози, започващи от 1 микрограм/kg/min, до не повече от 40 микрограма/kg/min. Дозата е увеличавана стъпаловидно на интервали не по-малки от 20 минути между всяко увеличение на скоростта на инфузия с 1 микрограм/kg/min при внимателно следене на кръвното налягане.

Педиатрична популация

Ландиолол е предназначен само за интравенозно приложение в условия на мониториране. Дозировката на ландиолол трябва да се титрира индивидуално. Приложението обикновено започва

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

със скорост на инфузията 5 микрограма/kg/min, която може постепенно да се увеличава до 40 микрограма/kg/min.

Наличен е ограничен опит от инфузия на ландиолол с продължителност над 24 часа при педиатрични пациенти.

Деца със сърдечна дисфункция

При педиатрични пациенти със сърдечна дисфункция е необходимо повишено внимание и може да е необходима по-ниска начална доза, вижте точка 5.1. По-нататъшни увеличения на дозата може да се обмислят при стриктно следене на хемодинамичните параметри, ако такива увеличения са необходими и поносими от гледна точка на сърдечно-съдовия статус на пациента.

Начин на приложение

Рапиблок трябва да се разтвори преди приложение (за указания вж. точка 6.6) и да се използва веднага след отваряне (вж. точки 4.4 и 6.3).

Рапиблок не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на изброените в точка 6.6.

Ландиолол трябва да се прилага интравенозно през централен или периферен венозен път и не трябва да се прилага в същата интравенозна линия, през която се прилагат другите лекарствени продукти (вж. точка 6.6).

За разлика от други бета-блокери не се появява тахикардия като феномен на отнемане при внезапно спиране на ландиолол след 24-часова непрекъсната инфузия. Независимо от това пациентите трябва да се наблюдават внимателно, когато се прекратява приложението на ландиолол.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка брадикардия (под 50 удара в минута)
- Синдром на болния синусов възел
- Тежки атриовентрикуларни (AV) нодални нарушения на проводимостта (без пейсмейкър): AV-блок 2-ра или 3-та степен
- Кардиогенен шок
- Тежка хипотония
- Декомпенсирана сърдечна недостатъчност, когато се счита, че не е свързана с аритмията
- Белодробна хипертония
- Нелекуван феохромоцитом
- Остър астматичен пристъп
- Тежка метаболитна ацидоза, която не може да се коригира

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Рапиблок трябва да се реконституира преди приложение и да се използва веднага след отваряне (вж. точка 6).

Най-често наблюдаваният страничен ефект е хипотония, която е бързо обратима при намаляване на дозата или прекратяване на приложението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Наблюдение

Препоръчително е непрекъснато следене на кръвното налягане и ЕКГ при всички пациенти, на които се прилага ландиолол.

Синдром на преждевременно възбуждане

Бета-блокерите трябва да се избягват при пациенти със синдром на преждевременно възбуждане в комбинация с предсърдно мъждене. При тези пациенти бета-блокада на атриовентрикуларния възел може да увеличи проводимостта през допълнителния път и може да предизвика камерно мъждене.

Сърдечен блок първа степен

Поради негативния им ефект върху атрио-вентрикуларното време на провеждане бета-блокери трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с първа степен сърдечен блок (вж. също точка 4.3).

Стенокардия на Принцметал

Бета-блокерите могат да повишат броя и продължителността на стенокардните пристъпи при пациенти със стенокардия на Принцметал (вазоспастична стенокардия) поради липса на противодействие на алфа-рецептор-медиираната коронарна артериална вазоконстрикция. Неселективни бета-блокери не трябва да се използват при тези пациенти, а бета-1-селективни блокери могат да се използват само с изключително внимание.

Пациенти със сърдечна недостатъчност или компрометирана хемодинамика

Употребата на ландиолол за контрол на камерния отговор при пациенти с надкамерни аритмии трябва да се предприема с повишено внимание при пациенти с (предшестваща) сърдечна недостатъчност или когато пациентът е с компрометирана хемодинамика или приема други лекарства, които понижават някой или всички от следните параметри: периферно съпротивление, миокардно пълнене, контрактилитет на миокарда или разпространение на електрическия импулс в миокарда. Ползите от потенциалния контрол на честотата трябва да се преценят спрямо риска от допълнително потискане на миокардния контрактилитет. При първия признак или симптом на по-нататъшно влошаване дозата не трябва да се увеличава и, ако се налага, приложението на ландиолол трябва да се прекрати и пациентите трябва да получат подходящо лечение.

Едновременно приложение

Едновременно приложение на ландиолол с верапамил или дилтиазем не се препоръчва при пациенти с атриовентрикуларни проводни нарушения (вж. точка 4.5).

Пациенти с диабет

Ландиолол трябва да се използва с повишено внимание при диабетици или в случай на хипогликемия. Хипогликемията е по-тежка при бета-блокери с по-слаба кардиоселективност. Бета-блокерите могат да маскират продромалните симптоми на хипогликемия като напр. тахикардията, но замайване и изпотяване може да не бъдат маскирани.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Бъбречно увреждане

Главният метаболит на ландиолол (M1) се екскретира чрез бъбреците и вероятно се натрупва в пациентите с бъбречно увреждане.

Въпреки че метаболитът M1 на ландиолол няма бета-блокираща активност дори при дози 200 пъти по-високи от тези на лекарството, ландиолол трябва да се използва с внимание при пациенти с увредена бъбречна функция.

Резултатите от клинично проучване показват, че не са необходими специални предпазни мерки при приложение на ландиолол при пациенти на бъбречнозаместителна терапия.

Феохромоцитом

При пациенти с феохромоцитом ландиолол трябва да се използва с повишено внимание и само след предварително третиране с алфа-рецепторни блокери (вж. и точка 4.3).

Бронхоспастично заболяване

Пациенти с бронхоспастично заболяване по принцип не би трябвало да приемат бета-блокери. Поради високата относителна бета-1 селективност и възможността за титриране на дозата ландиолол може да се използва с повишено внимание при такива пациенти. Дозата на ландиолол трябва внимателно да се титрира, за да се получи възможно най-ниската ефикасна доза. В случай на бронхоспазъм инфузията трябва да се прекрати незабавно и трябва да се приложи бета-2 агонист, ако е необходимо. Ако пациентът вече използва средство, стимулиращо бета-2 рецепторите, може да е необходимо да се направи преоценка на дозата на това средство.

Нарушения на периферното кръвообращение

При пациенти с нарушения на периферното кръвообращение (болест или синдром на Рейно, интермитираща клаудикация) бета-блокери трябва да се използват с повишено внимание, тъй като може да възникне влошаване на тези заболявания.

Бета-блокерите могат да увеличат както чувствителността към алергени, така и сериозността на анафилактичните реакции. Пациенти, използващи бета-блокери, може да не реагират на обичайните дози епинефрин, използвани за лечение на анафилактични реакции (вж. и точка 4.5).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Калциеви антагонисти

Калциеви антагонисти като напр. производните на дихидропиридина (напр. нифедипин) може да повишат риска от хипотония. При пациенти със сърдечна недостатъчност едновременното лечение с бета-блокери може да доведе до влошаване на сърдечната недостатъчност. Препоръчва се внимателно титриране на дозата ландиолол и подходящо наблюдение на хемодинамичните параметри.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Антиаритмични средства

Приложението на ландиолол трябва да се титрира внимателно, когато се използва едновременно с верапамил, дилтиазем, антиаритмични средства клас I, амиодарон или дигиталисови препарати, тъй като едновременното приложение може да доведе до прекомерно потискане на сърдечната дейност и/или атриовентрикуларни проводни нарушения.

Ландиолол не трябва да се използва едновременно с верапамил или дилтиазем при пациенти с атриовентрикуларни проводни нарушения (вж. точка 4.4).

Антидиабетни лекарства

Едновременната употреба на ландиолол и инсулин или перорални антидиабетни лекарствени продукти може да повлияе понижаващото кръвната захар действие. Нивата на кръвната захар трябва да се следят внимателно, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно, тъй като бета-адренергичната блокада може да маскира признаците на хипогликемия като напр. тахикардията.

Лекарствени продукти, използвани по време на анестезия

Продължаване на използването на бета-блокер по време на индукция на наркоза, интубация и прекратяване на наркоза намалява риска от аритмия.

В случай че състоянието на вътресъдовия обем на пациента е несигурно или антихипертензивни лекарствени продукти (включително други бета-блокери) се прилагат едновременно с ландиолол, рефлекторната тахикардия може да бъде отслабена и рискът от хипотония може да се увеличи.

Хипотензивните ефекти на инхалаторните анестетици могат да бъдат усилени от ландиолол. Дозировката на всяко от лекарствата може да се коригира, ако е необходимо, за да се поддържат желаните хемодинамични параметри.

Приложението на ландиолол трябва да се титрира с повишено внимание, когато се прилага едновременно с анестетици с понижаващ сърдечната честота ефект, субстрати на естеразите (напр. суксаметониев хлорид) или инхибитори на холинестеразата (напр. неостигмин), тъй като едновременното приложение може да усили понижаващото сърдечната честота действие или да удължи продължителността на действие на ландиолол.

При едно проучване *in vitro* с използване на човешка плазма е установено, че едновременното приложение на суксаметоний може да увеличи максималната концентрация на ландиололов хидрохлорид в кръвта с около 20%. Антагонистичното инхибиране може да доведе и до удължаване на продължителността на индуцираната от суксаметониев хлорид невромускулна блокада.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС може да намалят хипотензивните ефекти на бета-блокерите.

При едновременна употреба на флоктафенин с бета-блокери е необходимо особено внимание.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Лекарства с антихипертензивни ефекти (включително антидепресанти, антипсихотици и др.)

Едновременното приложение на ландиолол с трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини или антихипертензивни средства може да засили понижаващия кръвното налягане ефект. Приложението на ландиолол трябва да се адаптира внимателно, за да се избегне неочаквана хипотония. При употреба на амисулприд е необходимо особено внимание.

Комбинацията на ландиолол с ганглийни блокери може да усили хипотензивния ефект.

Симпатикомиметични лекарства

Ефектите на ландиолол може да бъдат намалени или неутрализирани, ако се прилага съвместно със симпатикомиметични лекарствени продукти, действащи като бета-адренергични агонисти. Може да се наложи дозата на едното или другото лекарство да бъде коригирана въз основа на отговора на пациента или да се обмисли използване на алтернативни терапевтични агенти.

Катехоламинизчерпващи средства

Катехоламинизчерпващи или антисимпатикотонични средства (например резерпин, клонидин, дексмедетомидин) могат да имат адитивен ефект, когато се прилагат едновременно с ландиолол. Пациентите, лекувани едновременно с тези средства, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на хипотония или изразена брадикардия.

Едновременната употреба на клонидин и бета-блокери увеличава риска от „rebound“ хипертония. Въпреки че такъв хипертензивен ефект не е установен след приложение на ландиолол в продължение на 24 часа, не може да се изключи такъв ефект, ако ландиолол се използва в комбинация с клонидин.

Хепарин

При интравенозно приложение на хепарин по време на инфузия на ландиолол при пациенти, подложени на сърдечносъдова хирургия, е наблюдавано 50%-но намаление на плазмените нива на ландиолол във връзка с предизвикано от хепарина понижение на кръвното налягане и повишаване на времето на циркулация на ландиолол. Стойностите на сърдечната честота не са се променили в тази ситуация.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Анафилактични реакции, причинени от други лекарствени продукти, могат да бъдат по-сериозни при пациенти, приемащи бета-блокери. Тези пациенти може да не се поддават на лечение с епинефрин в нормална доза, но интравенозно инжектиране на глюкагон е ефективно (вж. и точка 4.4).

Потенциалът за взаимодействие на метаболитите M1 и M2 на ландиолол с едновременно употребявани лекарствени продукти не е известен. Фармакодинамичните ефекти на метаболитите не се считат за клинично значими (вж. точка 5.2).

<u>Педиатрична популация</u>

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на ландиолол при бременни жени. В единственото клинично проучване спрямо плацебо при 32 пациентки, планирани за раждане с цезарово сечение, 200 микрограма/kg ландиолол, приложен по време на въвеждане в анестезия, отслабва хемодинамичния отговор, предизвикан от трахеална интубация. Не са съобщени нежелани събития. Не се наблюдават разлики в оценките по Apgar на 1-ва минута и 5-та минута между пациентките в групата с ландиолол и групата без ландиолол. Поради високата си бета-1 селективност ландиолол не повлиява маточните контракции. Проучванията при животни не показват клиничнозначими ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на ландиолол по време на бременност.

Въз основа на фармакологичното действие на бета-блокерите в по-късен период от бременността трябва да се имат предвид нежелани ефекти върху плода и новороденото (особено хипогликемия, хипотония и брадикардия).

Ако провеждането на лечение с ландиолол се сметне за необходимо, трябва да се следят утеро-плацентарният приток на кръв и растежът на плода. Новороденото трябва да се наблюдава внимателно.

Кърмене

Не е известно дали ландиолол или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на ландиолол в млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с ландиолол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ландиолол не е показал влияние върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а) Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщавани от клинични изпитвания (2382 пациенти) и от постмаркетингови проучвания за резултатите от лечението/проучвания на употребата (1257 пациенти) на ландиолол, са хипотония и брадикардия (≥ 1% до < 10%).

Нежеланите лекарствени реакции са представени в таблицата по-долу по системо-органен клас и честота – много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000), много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

б) Таблично резюме на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации	*нечести*: пневмония* *редки:* медиастинит*
Нарушения на кръвта и лимфната система	*нечести:* тромбоцитопения*
Нарушения на метаболизма и храненето	*нечести:* хипонатриемия* *редки:* хипергликемия
Нарушения на нервната система	*нечести*: церебрална исхемия*, главоболие *редки*: мозъчен инфаркт, мозъчносъдов инсулт, припадък
Сърдечни нарушения	*чести:* брадикардия *нечести:* предсърдно мъждене, сърдечен арест*, синусов арест, тахикардия* *редки:* миокарден инфаркт*, камерна тахикардия*, синдром на нисък сърдечен дебит*, атриовентрикуларен блок*, десен бедрен блок*, надкамерни екстрасистоли, камерни екстрасистоли
Съдови нарушения	*чести*: хипотония *нечести*: хипертония* *редки*: шок*, горещи вълни*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	*нечести*: белодробен оток *редки*: астма*, респираторен дистрес*, респираторно нарушение*, бронхоспазъм, диспнея*, хипоксия*
Стомашно-чревни нарушения	*нечести:* повръщане, гадене *редки:* дискомфорт в корема, орален секрет, лош дъх
Хепатобилиарни нарушения	*нечести:* чернодробно увреждане*, хипербилирубинемия*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	*редки*: еритема, студена пот*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	*редки*: мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	*редки:* бъбречна недостатъчност*, остра бъбречна недостатъчност, олигурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	*редки*: пирексия*, втрисане*, дискомфорт в гърдите*, болка на мястото на приложение *с неизвестна честота*: болка на мястото на приложение, реакция на мястото на инжектиране, усещане за натиск
Изследвания	*чести*: понижено кръвно налягане *нечести*: отклонения от нормата на аланинаминотрансферазата (АлАТ/GPT)*, аспартатаминотрансферазата (АсАТ/GOT)*, повишени трансферази, отклонения от нормата на броя на еритроцитите*, хемоглобина*, хематокрита*, броя на тромбоцитите, лактатдехидрогеназата в кръвта, уреята в кръвта*, повишен креатинин в кръвта*, отклонения от нормата на креатинфосфокиназата в кръвта*, общия белтък*, албумина в кръвта*, калия в кръвта*, холестерола в кръвта*, броя на левкоцитите* *редки:* депресия на ST сегмента в електрокардиограмата, инверсия на Т-вълната в електрокардиограмата*, удължен QRS комплекс в електрокардиограмата, повишено артериално налягане в белия дроб*, понижено PO_2*, повишена урея в урината*, отклонения от нормата на: броя на неутрофилите, алкалната фосфатаза в кръвта*

	алкалната фосфатаза в левкоцитите, свободните мастни киселини, хлоридите в кръвта; глюкоза в урината*, отклонения от нормата на триглицеридите в кръвта*, наличие на белтък в урината*.

** честотата се основава на обобщен анализ на 42 проучвания (проучвания спрямо контролни групи с плацебо, с друго активно вещество или без лечение, както и проучвания без контролна група), в които 2264 пациенти са лекувани с ландиолол.*

в) Описание на избрани нежелани реакции

В постмаркетинговите проучвания за резултата от лечението/проучвания на употребата на ландиолол честотата на нежеланите събития хипотония и брадикардия е съответно 0,8% и 0,7% (от 1257 пациенти). Всички случаи на хипотония и брадикардия, свързани с лечение с ландиолол в описаните проучвания, са завършили с възстановяване или подобрение без да са извършени каквито и да са действия или в рамките на минути след прекратяването на ландиолол и/или допълнително лечение.

Сериозни нежелани събития въз основа на клинични проучвания/постмаркетингови проучвания на употребата: От клинично изпитване е съобщен шок поради прекомерна хипотония при един пациент с тежко кървене периоперативно (събитието е приключило 10 минути след спиране на приложението на ландиолол, простагландин и изофлуран). Случаите на сърдечен арест, пълен AV блок, синусов арест и тежка брадикардия, съобщавани от клинични изпитвания и проследяване на лечението с ландиолол след пускането на пазара, са предимно при пациенти в старческа възраст или усложнения при пациенти с хипертония или сърдечни заболявания.

Мерките, които трябва да се предприемат, ако тези специфични нежелани реакции се появят, са описани в точка 4.2.

г) Педиатрична популация

В проучването LANDI-PED най-честата НЛР при пациентите, които се лекуват с ландиолол, е хипотония (10,0%, 6/60). При всички такива случаи обаче кръвното налягане се е възстановило успешно след преустановяване на приложението на лекарството.

д) Други специални популации

В проучването LANDI-SEP при пациенти със сепсис нежеланите събития, свързани с ландиолол, включват хипотония (5 събития при 5/98 [5,1%] пациенти), брадикардия (3 събития при 2/98 [2,0%] пациенти) или понижена сърдечна честота (1 събитие при 1/98 [1,0%] пациенти), сърдечна дисфункция (1 събитие при 1/98 [1,0%] пациенти), синдром на нисък сърдечен дебит (1 събитие при 1/98 [1,0%] пациенти), повишени чернодробни ензими (1 събитие при 1/98 [1,0%] пациенти), повишена млечна киселина в кръвта (1 събитие при 1/98 [1,0%] пациенти) и полиурия (1 събитие при 1/98 [1,0%] пациенти).

Има ограничени данни относно безопасността при употребата на ландиолол в старческа възраст. Неяснотите по отношение на профила на безопасност на ландиолол трябва да се имат предвид, тъй като нежелани събития биха могли да настъпят и в резултат от едновременното използване на други лекарства или от анестезията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София,
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на предозиране може да се появят следните симптоми: тежка хипотония, тежка брадикардия, AV блок, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, сърдечен арест, бронхоспазъм, дихателна недостатъчност, загуба на съзнание до кома, конвулсии, гадене, повръщане, хипогликемия, хиперкалиемия.

В случай на предозиране приложението на ландиолол трябва да се прекрати незабавно.

Времето, необходимо за изчезване на симптомите след предозиране, ще зависи от приложеното количество ландиолол. Въпреки че ефектът на ландиолол за понижаване на сърдечната честота намалява бързо след края на приложение, за това може да е необходимо повече време в сравнение с 30-те минути, установени при прекратяване на лечението при терапевтични дози.
Може да се наложи изкуствено обдишване. Въз основа на наблюдаваните клинични ефекти трябва да се имат предвид следните общи мерки:

- *Брадикардия:* да се приложи интравенозно атропин или друг антихолинергичен лекарствен продукт и след това бета-1-стимулант (добутамин и т.н.). Ако брадикардията не може да бъде лекувана достатъчно добре, може да е необходим пейсмейкър.
- *Бронхоспазъм:* да се приложи небулизиран бета-2-симпатикомиметик. Ако такова лечение не е достатъчно, може да се обмисли интравенозно приложение на бета-2-симпатикомиметик или аминофилин.
- *Симптоматична хипотония:* да се приложат интравенозно течности и/или лекарства, повишаващи кръвното налягане.
- *Потискане на сърдечната дейност и кръвообращението или кардиогенен шок:* може да се приложат диуретици (в случай на белодробен оток) или симпатикомиметици. Дозата на симпатикомиметиците (в зависимост от симптомите, напр. добутамин, допамин, норадреналин, адреналин и т.н.) зависи от терапевтичния ефект. В случай че е необходимо по-нататъшно лечение, може да се прилагат интравенозно следните лекарства: атропин, инотропни средства, калциеви йони.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни бета-блокери
АТС код: C07AB14

Механизъм на действие/Фармакодинамични ефекти

Ландиолол е високоселективен бета-1-адренорецепторен антагонист (който се използва като чист S,S-енантиомер в двата хирални центъра; селективността за бета-1-рецепторната блокада е 255 пъти по-висока в сравнение с бета-2-рецепторната блокада), който инхибира положителните хронотропни ефекти на катехоламините адреналин и норадреналин в сърцето, където предимно са разположени бета-1 рецепторите. Смята се, че ландиолол, както другите бета-блокери, намалява симпатикусовото действие, като в резултат на това води до намаляване на сърдечната честота, намаляване на спонтанната стимулация от ектопични пейсмейкъри, забавяне на провеждането и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

увеличаване на рефрактерния период на атрио-вентрикуларния възел. В клинични проучвания ландиолол овладява тахикардията по изключително краткодействащ начин с бързо начало и край на действието и освен това показва антиисхемични и кардиопротективни ефекти.

Клинична ефикасност

Въз основа на данните от 21 публикувани клинични проучвания 1369 пациенти с периоперативна или пароксизмални суправентрикуларни тахиаритмии (SVT) са третирани с ландиолол. Крайната точка за ефикасност за лечение на синусова тахикардия или SVT е определена като намаляване на сърдечната честота и/или възстановяване на синусовия ритъм. 3039 пациенти са лекувани с ландиолол за предотвратяване на периоперативно предсърдно мъждене и за лечение или предотвратяване на неблагоприятни хемодинамични и други отговори към определени стимули, свързани с инвазивни процедури. Контрол на сърдечната честота и кръвното налягане са били основните показатели за ефикасност в тези проучвания. При пациентите, третирани с ландиолол, е наблюдавано значително намаляване на сърдечната честота или предотвратяване на рязко повишение на сърдечната честота.

Педиатрична популация

В проспективното проучване LANDI-PED 60 пациенти със SVT на възраст от 0 до < 18 години са лекувани с ландиолол в продължение на не повече от 24 часа. Пациентите е можело да бъдат включени в проучването само ако са рефрактерни към лечение с аденозин, с рецидив при лечение с аденозин или с противопоказание за лечение с аденозин, или са с друга форма на пароксизмална SVT, която не е показание за употреба на аденозин. Четиридесет пациенти са били на възраст < 2 години: средна възраст (стандартно отклонение в скоби) 6,2 (5,1) месеца, 85% са в групата с хирургична операция. Средната възраст (стандартно отклонение в скоби) на 20-те пациенти на възраст от 2 до 18 години е 7,8 (4,4) години и 45% от тях са в групата с хирургична операция. Пациентите с неадекватна синусова тахикардия (Inappropriate Sinus Tachycardia – IST) не са включени в анализа за първичната крайна точка – постигане на нормален синусов ритъм до 210 минути след започване на приложението. Първичната крайна точка е постигната при 1/19 (5,3%) пациенти на възраст < 2 години и при 6/11 (54,6%) пациенти на възраст от 2 до < 18 години. Понижаване на сърдечната честота с ≥ 20% (вторична крайна точка за ефикасност) до 210 минути след началото на инфузията на ландиолол е постигнато при 14/40 (35%) пациенти на възраст < 2 години и при 10/20 (50%) пациенти на възраст 2 – 18 години. При повечето пациенти (81,67%) дозата е титрирана до 40 микрограма/kg/min, средната обща продължителност на лечението (стандартно отклонение в скоби) е 7,9 (8,4) часа.

Резултати от проучването LANDI-PED: възстановяване на нормален синусов ритъм и понижаване на сърдечната честота с > 20% до 210 минути след началото на инфузията на ландиолол по тип SVT на изходно ниво

		AVRT N = 7 n (%)	**FAT N = 8 n (%)**	**IST N = 30 n (%)**	**JET N = 12 n (%)**	**Друга N = 3 n (%)**
Възстановяване на нормален синусов ритъм до 210 минути след началото на инфузията на ландиолол						
Група I (0 – 2 години)	Да		1 (12,5)	-		
	Не	2 (28,6)	2 (25,0)	-	11 (91,7)	3 (100)
Група II + III (2 – 18 години)	Да	4 (57,1)	1 (12,5)	-	1 (8,33)	
	Не	1 (14,3)	4 (50,0)	-		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

		AVRT N = 7 n (%)	FAT N = 8 n (%)	IST N = 30 n (%)	JET N = 12 n (%)	Друга N = 3 n (%)
Понижаване на сърдечната честота с > 20% до 210 минути след началото на ландиолол						
Група I (0 – 2 години)	Да	2 (28,6)	1 (12,5)	8 (26,7)	2 (16,7)	1 (33,3)
	Не		2 (25,0)	13 (43,3)	9 (75,0)	2 (66,7)
Група II + III (2 – 18 години)	Да	4 (57,1)	3 (37,5)	2 (6,67)	1 (8,33)	
	Не	1 (14,3)	2 (25,0)	7 (23,3)		

N = общ брой пациенти с този тип SVT на изходно ниво; n (%) = брой пациенти (проценти от N)
AVRT: атриовентрикуларна риентри тахикардия; IST: неадекватна синусова тахикардия;
JET: ектопична тахикардия от атриовентрикуларното съединение; FAT: фокална предсърдна тахикардия

Ретроспективното проучване (LANDI-NEONATE) включва 62 неонатални пациенти, 59,7% от които са недоносени, с медиана на възрастта 1 ден (диапазон: 1 – 31 дена). Медианата на теглото за цялата популация в проучването е 2,5 kg (диапазон: 0,6 – 5,4 kg). Всички пациенти са с тежки постнатални усложнения. На изходно ниво 62 (100%) пациенти са били със сърдечна недостатъчност, а 47/62 пациенти (75,8%) – с белодробна хипертония. По време на периода на лечение при 90% от пациентите са прилагани вазопресори (норепинефрин, вазопресин). На мнозинството от пациентите (93,5%) са предписани и положителни инотропни лекарства. Най-голяма част от пациентите са получавали добутамин (92%) и милринон (90%), а на 71% от пациентите е прилаган левосимендан. При 92% от пациентите до 24 часа от започването на лечението с ландиолол то е нормализирало сърдечната честота до подходящи за възрастта стойности. Медианната начална доза е била 8,8 микрограма/kg/min (диапазон от 3,9 до 25,3 микрограма/kg/min), а медианната доза, прилагана към момента на нормализиране на сърдечната честота, е 10 микрограма/kg/min (диапазон от 2,4 до 44,4 микрограма/kg/min). Средната продължителност на инфузията на ландиолол е била 82,5 часа (диапазон от 2 до 759,3 часа).

5.2 Фармакокинетични свойства

Когато се прилага чрез продължителна интравенозна инфузия, концентрацията на ландиолол в кръвта достига равновесни стойности (стационарно състояние) около 15 минути след започване на приложението. Стационарно състояние може да се постигне по-бързо (до 2 – 5 минути) със схеми, които използват натоварваща (по-висока) доза, която се влива в продължение на една минута, последвана от продължителна инфузия с по-ниска дозировка.

Абсорбция

След еднократно болусно приложение на ландиолол 100 микрограма/kg при здрави доброволци средната пикова плазмена концентрация на ландиолол е била 0,294 микрограма/ml. Съответните стационарни плазмени нива след инфузия за 2 часа на 10, 20 или 40 микрограма/kg/min са били съответно 0,2, 0,4 и 0,8 микрограма/ml.

В проучване, включващо пациенти с предсърдно мъждене или предсърдно трептене, една група е получила дози от 40 микрограма/kg/min в продължение на до 190 минути без увеличаване на дозата, при което са достигнати пикови плазмени концентрации от 0,52 до 1,77 микрограма/ml. В групата, получавала дози с ескалиране до 80 микрограма/kg/min за 14 до 174 минути, са наблюдавани пикови плазмени концентрации в диапазона от 1,51 до 3,33 микрограма/ml.

Имайки предвид молекулните характеристики на ландиолол (ниско молекулно тегло приблизително 0,5 kDa и малък афинитет за свързване с белтъци), не се очаква значителна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

реабсорбция чрез активен транспорт чрез поемане от бъбречните транспортери OAT1, OAT3 или OCT2.

Разпределение

Обемът на разпределение на ландиолол е 0,3 l/kg – 0,4 l/kg след еднократно болус приложение на 100 – 300 микрограма/kg или в стационарно състояние по време на инфузия на ландиолол 20 – 80 микрограма/kg/min.
Свързването на ландиолол с протеините е ниско (< 10%) и зависи от дозата.

Биотрансформация

Ландиолол се метаболизира чрез хидролиза на естерната група. *In vitro* и *in vivo* данни сочат, че ландиолол се метаболизира предимно в плазмата от псевдохолинестерази и карбоксилестерази. Хидролизата освобождава кетал (алкохолния компонент), който по-нататък се разгражда до получаване на глицерол и ацетон, и компонента на карбоксилната киселина (метаболит M1), който след това подлежи на бета-окисление за образуване на метаболит M2 (заместена бензоена киселина). Бета-1-адренорецепторблокиращата активност на ландиололовите метаболити M1 и M2 е 1/200 или по-малко в сравнение с изходното съединение и показва незначителен ефект върху фармакодинамиката като се вземат предвид максималната препоръчителна доза ландиолол и продължителност на инфузията.

Нито ландиолол, нито метаболитите M1 и M2 не показват инхибиторен ефект върху метаболитната активност на различни молекулни видове цитохром P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) *in vitro*. Съдържанието на цитохром P450 при плъхове не е било засегнато след многократно интравенозно приложение на ландиолол. Няма данни за потенциален ефект на ландиолол или неговите метаболити върху индукция на CYP P450 или времезависимо инхибиране.

Елиминиране

При хората основният път на отделяне на ландиолол е чрез урината. След интравенозно приложение около 75% от приложената доза (54,4% като метаболит M1 и 11,5% като метаболит M2) се екскретира в рамките на 4 часа. Главният път на екскреция/елиминиране на ландиолол е чрез урината, като скоростта на екскреция на ландиолол и главните му метаболити M1 и M2 чрез урината е > 99% в рамките на 24 часа.

Общият клирънс на ландиолол е 66,1 ml/kg/min след еднократно болусно приложение на 100 микрограма/kg, и 57 ml/kg/min в стационарно състояние след 20-часова непрекъсната инфузия на ландиолол 40 микрограма/kg/min.

Елиминационният полуживот на ландиолол е 3,2 минути след еднократно болусно приложение на 100 микрограма/kg и 4,52 минути след 20-часова непрекъсната инфузия на ландиолол 40 микрограма/kg/min.

Линейност/нелинейност

Ландиолол показва линейна зависимост фармакокинетика – фармакодинамика (концентрация – ефект) в рамките на препоръчаните дозировки.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Влиянието на чернодробната функция върху фармакокинетиката на ландиолол е изследвано при шест пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (5 пациенти клас A по Child-Pugh, един

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

пациент клас B по Child-Pugh, средно плазмено ниво на холинестераза -62%) и шест здрави доброволци. Пациентите с чернодробно увреждане показват намаление в обема на разпределение на ландиолол и увеличаване на плазмените нива на ландиолол с 40%. Няма разлика в полуживота и елиминирането на лекарството в сравнение със здрави възрастни.

Пациенти с бъбречно увреждане

Фармакокинетиката при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане не е оценявана.

Фармакокинетичните характеристики на ландиолол са проучени при пациенти (n = 7) със септичен шок, подложени на бъбречнозаместителна терапия. Приносът на диализния клирънс към общия клирънс на ландиолол е приблизително 2% и се счита за незначителен. За метаболит M1 на ландиолол приносът на диализния клирънс към общия клирънс е приблизително 30%. Не е установено акумулиране на ландиолол и неговия метаболит M1 през 8-часовия период на проучването. Резултатите от клиничното проучване показват, че не са необходими специални предпазни мерки при приложение на ландиолол при пациенти на бъбречнозаместителна терапия.

Педиатрична популация

В проучването LANDI-PED, в което ландиолол е прилаган чрез непрекъсната интравенозна инфузия, фармакокинетичните характеристики на ландиолол са проучени при 16 пациенти (възрастов диапазон 0 – 16 години). Средните плазмени концентрации в стационарно състояние за приложените дози 10 микрограма/kg/min, 20 микрограма/kg/min и 40 микрограма/kg/min са съответно 0,2 микрограма/ml, 0,5 микрограма/ml и 0,6 микрограма/ml. В стационарно състояние след инфузия на ландиолол 5 – 40 микрограма/kg/min обемът на разпределение на ландиолол е 0,4 l/kg, общият телесен клирънс е 69,5 ml/min/kg, а полуживотът на елиминиране е 4,2 минути.

В друго проучване (HEARTFUL) е изследван общият системен клирънс на ландиолол при 21 пациенти (на възраст ≥ 3 месеца до < 15 години), които са получили SVT и са лекувани с доза 1 – 10 микрограма/kg/min. Медианният общ телесен клирънс за цялата популация е 43,0 ml/min/kg (диапазон 27,8 – 206).

Европеидна и азиатска популация

Не се наблюдават съществени различия във фармакокинетиката на ландиолол между пациенти от европеидна и японска популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане и генотоксичност.

Не е установена репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при скорости на инфузия и нива на експозиция на ландиолол, съответстващи на тези в клиничната практика. Най-ниското установено ниво без наблюдаван неблагоприятен ефект е 25 mg/kg/min в проучване за ефект върху ембрио-феталното развитие при плъхове. То надвишава 100-кратно максималната скорост на инфузия за клинична употреба.

Установена е екскреция на ландиолол в млякото след приложение на 1 mg/kg ландиолол като интравенозен болус при плъхове по време на лактация, като концентрацията в млякото е била по-висока отколкото в плазмата на майката.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол E421
Натриев хидроксид E524 (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Химическа и физическа стабилност в периода на използване след реконституиране е доказана за 24 часа при температура 25 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът и условията на съхранение до употреба след разтварянето са отговорност на потребителя. Да не се замразява.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветни стъклени флакони (стъкло тип 1) от 50 ml с бромобутилова или хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Опаковката 1 флакон прах за инфузионен разтвор съдържа 300 mg ландиололов хидрохлорид в състава на праха.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Рапиблок не трябва да се използва без разтваряне, както е указано по-долу.

Указания за употреба

Разтворете 1 флакон с 50 ml от един от следните разтвори:

- разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)
- разтвор на Рингер
- разтвор Рингер лактат

Белият до почти бял прах се разтваря напълно след реконституиране. Размесете внимателно, докато се получи бистър разтвор. Приготвените разтвори трябва да се проверяват за видими

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

частици и промяна в цвета. Трябва да се използват само бистри безцветни разтвори.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20160357

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 ноември 2016 г.
Дата на последно подновяване: 12 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •