

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rapibloc 20 mg/2 ml koncentrát na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту na injekčný roztok obsahuje 10 mg landiololiumchloridu, čo zodpovedá 9,35 mg landiololu.

Jedna ampulka s 2 ml koncentrátu na injekčný roztok obsahuje 20 mg landiololiumchloridu, čo zodpovedá 18,7 mg landiololu.

Po zriedení (pozri časť 6.6) je koncentrácia roztoku 2 mg/ml landiololiumchloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok obsahuje 672 mg etanolu (96 %) v maximálnej jednotlivej dávke (vypočítané pre pacienta s hmotnosťou 70 kg). Pozri časť 4.4.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) a menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) v jednej ampulke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka a draslíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na injekčný roztok

Číry a bezfarebný až žltkastý roztok bez viditeľných častíc.

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok má pH 6,9 a osmolalitu 8,13 Osm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Supraventrikulárna tachykardia a na rýchlu kontrolu komorovej frekvencie u pacientov s fibriláciou predsiení alebo predsieňovým flutterom v perioperačnom a pooperačnom stave alebo za iných okolností, kde je žiaduca krátkodobá kontrola komorovej frekvencie krátkodobo pôsobiacim agensom.
- Nekompenzačná sínusová tachykardia, keď si podľa úsudku lekára rýchla srdcová frekvencia vyžaduje špecifickú intervenciu.
- Landiolol nie je určený na použitie na liečbu chronických stavov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Landiolol je určený na intravenózne použitie v kontrolovanom prostredí. Landiolol má podávať iba kvalifikovaný zdravotnícky pracovník. Dávkovanie landiololu je potrebné upraviť individuálne.

Podávajúte intravenóznou bolusovou injekciou 0,1 – 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti. Ako úvodná dávka sa odporúča 0,1 – 0,2 mg/kg telesnej hmotnosti. Bradykardický účinok môže trvať 5 až 20 minút. V prípade nedostatočnej účinnosti zvýšte dávku na 0,2 alebo 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti. Podanie bolusovej dávky sa môže opakovať v prípade potreby až do maximálnej dennej dávky 100 mg na pacienta denne. Táto dávka môže byť rozdelená do 5 – 15 dávok za deň (5 x 20 mg/osoba/dávka, čo zodpovedá 5 x 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti, až 15 x 7 mg/osoba/dávka, čo zodpovedá 15 x 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti).

Na dlhšie podávanie použite infúziu landiololu pripravenú z Rapiblocu vo forme prášku na infúzny roztok.

V prípade nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8) je potrebné ďalšie dávky landiololu znížiť alebo ich nepodávať vôbec a pacienti by mali dostať príslušnú lekársku starostlivosť. U pacientov s nízkym systolickým krvným tlakom je potrebná mimoriadna opatrnosť pri úprave dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky nie je potrebná.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Údaje o liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene sú obmedzené (pozri časť 5.2). U pacientov so všetkými stupňami poruchy funkcie pečene sa odporúča opatrné dávkovanie so začiatočnou nižšou dávkou.

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok obsahuje alkohol (pozri časť 2 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť landiololu u detí vo veku 0 až 18 rokov nebola doteraz stanovená. Rapibloc koncentrát na injekčný roztok obsahuje etanol, a preto sa neodporúča na použitie pre deti a dospievajúcich (pozri časť 4.4). Na podávanie v tejto populácii môže byť vhodnejšia iná lieková forma (t.j. Rapibloc, prášok na infúzny roztok). V súčasnosti dostupné údaje týkajúce sa tejto formulácie sú opísané v časti 5.2, ale nie je možné uviesť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Spôsob podania

Ampulky koncentráту na injekčný roztok Rapiblocu sú určené len na jednorazové použitie. Liek sa musí pred podaním zriediť (inštrukcie sú uvedené v časti 6.6).

Landiolol sa nesmie zmiešavať s inými produktmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Landiolol sa musí podávať intravenózne. Je nevyhnutné vyhnúť sa podávaniu formou subkutánnej alebo venózne perivaskulárnej alebo intraarteriálnej injekcie. Aby sa zabránilo riziku lokálnej toxicity, intravenózný landiolol by mal byť injekčne podaný priamo do veľkej centrálnnej alebo periférnej žily s použitím ihly väčšieho priemeru alebo intravenózneho katétra. Landiolol sa nemá podávať cez tú istú intravenóznú súpravu ako iné lieky (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká bradykardia (pulz menej ako 50 úderov za minútu)
- Syndróm chorého sínusu
- Závažné poruchy vodivosti atrioventrikulárneho (AV) uzla (bez kardiostimulátora): AV blokáda 2. alebo 3. stupňa
- Kardiogénny šok
- Závažná hypotenzia
- Dekompenzované srdcové zlyhávanie
- Pľúcna hypertenzia
- Neliečený feochromocytóm
- Akútne astmatický záchvat
- Závažná, neupraviteľná metabolická acidóza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok sa musí pred podaním zriediť (pozri časť 6).

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok je hyperosmolárny a môže spôsobiť riziko tromboflebitídy, miesto vpichu je potrebné sledovať. Extravazácii je potrebné sa vyhnúť, a ak je spozorovaná, mala by sa zodpovedajúcim spôsobom ošetriť. V prípade náhodného extravaskulárneho podania injekcie by malo byť použité iné miesto vpichu.

Landiolol sa má používať s opatrnosťou u diabetikov alebo v prípade hypoglykémie. Hypoglykémia je závažnejšia s menej kardioselektívnymi betablokátormi. Betablokátory môžu maskovať prodromálne príznaky hypoglykémie, ako je tachykardia. Závraty a potenie však nemusia byť ovplyvnené.

Najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom je hypotenzia, ktorá je rýchlo reverzibilná znížením dávky alebo prerušením podávania lieku.

Odporúča sa priebežne monitorovať krvný tlak a EKG u všetkých pacientov liečených landiololom.

Betablokátorom je potrebné sa vyhnúť u pacientov so syndrómom preexcitácie v kombinácii s fibriláciou predsiení. U týchto pacientov môže betablokáda atrioventrikulárneho uzla zvýšiť vedenie cez akcesórnú dráhu a môže vyvolať komorovú fibriláciu.

Vzhľadom na negatívny účinok na čas vedenia je potrebné pacientom so srdcovou blokádou prvého stupňa podávať betablokátory len so zvýšenou opatrnosťou (pozri tiež časť 4.3).

Súčasné podávanie landiololu s verapamilom alebo diltiazemom u pacientov s abnormalitami atrioventrikulárneho vedenia sa neodporúča (pozri tiež časť 4.5).

Betablokátory môžu zvýšiť počet a trvanie anginóznych záchvatov u pacientov s Prinzmetalovou angínou v dôsledku neoponovanej vazokonstrikcie koronárnych tepien sprostredkovannej alfa-receptormi. Neselektívne betablokátory by sa nemali používať u týchto pacientov a selektívne beta-1 blokátery by sa mali používať iba s najvyššou opatrnosťou.

V prípade kongestívneho srdcového zlyhávania beta blokáda nesie so sebou potenciálne nebezpečenstvo ďalšieho potlačenia kontraktility srdcového svalu a vyvolania ešte vážnejšieho zlyhávania. Pri prvom prejave alebo príznaku hroziaceho srdcového zlyhávania sa nemajú podávať ďalšie dávky landiololu a pacienti majú dostávať príslušnú lekársku starostlivosť.

Použitie landiololu na kontrolu ventrikulárnej odpovede u pacientov so supraventrikulárnymi arytmiami sa má vykonávať s opatrnosťou, ak je pacient hemodynamicky oslabený alebo užíva iné lieky, ktoré znižujú niektorý alebo všetky z nasledovných stavov: periférna rezistencia, plnenie srdcových komôr, kontraktilita srdcového svalu alebo šírenie elektrického impulzu v srdcovom svale.

Hlavný metabolit landiololu sa vylučuje obličkami a je pravdepodobné, že sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek hromadí. Hoci tento metabolit nepôsobí ako betablokátor dokonca ani v dávkach 200-krát vyšších ako materské liečivo, landiolol sa má používať opatrne u pacientov s nedostatočnou funkciou obličiek.

U pacientov s feochromocytómom sa má landiolol používať s opatnosťou a iba po predchádzajúcej liečbe blokátormi alfa-receptorov (pozri časť 4.3).

Pacienti s bronchospastickým ochorením by spravidla nemali dostávať betablokátory. Vzhľadom na vysokú relatívnu beta-1 selektivitu a titrovateľnosť sa landiolol môže s opatnosťou u týchto pacientov používať. Dávka landiololu by sa mala opatrne upraviť na dosiahnutie čo najnižšej účinnej dávky. V prípade bronchospazmu by sa nemali podávať ďalšie dávky landiololu, a pokiaľ je to nutné, je potrebné podať beta-2 agonistu. Ak pacient už užíva liečivo stimulujúce beta-2 receptory, môže byť potrebné prehodnotiť dávku tohto liečiva.

U pacientov s poruchami periférneho obehu (Raynaudova choroba alebo syndróm, intermitentná klaudikácia) sa betablokátory majú používať s veľkou opatnosťou, pretože môže nastať zhoršenie týchto porúch.

Betablokátory môžu zvyšovať citlivosť na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií. Pacienti užívajúci betablokátory nemusia reagovať na zvyčajné dávky adrenalínu použité na liečbu anafylaktickej reakcie (pozri časť 4.5).

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok obsahuje 672 mg etanolu (96 %) v maximálnej jednotlivej dávke (vypočítané pre pacienta s hmotnosťou 70 kg), čo je ekvivalent menej ako 17 ml piva lebo 7 ml vína na jednu dávku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antagonisty vápnika, ako sú deriváty dihydropyridínu (napríklad nifedipín), môžu zvýšiť riziko hypotenzie. U pacientov so srdcovou nedostatočnosťou môže viesť súčasná liečba betablokátormi k srdcovému zlyhávaniu. Odporúča sa starostlivá úprava dávky landiololu a vhodné hemodynamické monitorovanie.

Podávanie landiololu je potrebné opatrne upravovať, pokiaľ sa podáva súčasne s verapamilom, diltiazemom, antiarytmikami prvej triedy, amiodarónom alebo prípravkami na báze náprstníka, pretože súčasné podávanie môže mať za následok nadmerné potlačenie srdcovej funkcie a/alebo abnormality atrioventrikulárneho vedenia.

Landiolol by sa nemal používať súčasne s verapamilom alebo diltiazemom u pacientov s abnormalitami atrioventrikulárneho vedenia (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba landiololom a inzulínom alebo perorálnymi antidiabetickými liekmi môže mať vplyv na účinok znižovania hladiny cukru v krvi. Hladine cukru v krvi by sa mala venovať pozornosť aj vtedy, keď sa tieto lieky podávajú súčasne, lebo betaadrenergná blokáda môže maskovať prejavy hypoglykémie, ako je tachykardia.

Lieky používané počas anestézie

Pokračovanie v používaní betablokátorov pri indukcii narkózy, intubácie a pri ukončení narkózy znižuje riziko arytmie.

V prípade, že intravaskulárny objemový stav pacienta je neistý alebo sa súčasne s landiololom podávajú antihypertenzíva, môže nastať oslabenie reflexnej tachykardie a riziko hypotenzie sa môže zvýšiť.

Anestéziológ by mal byť informovaný, že pacient dostáva okrem landiololu aj betablokátory.

Hypotenzný účinok inhalačných anestetík môže byť v prítomnosti landiololu zvýšený. Dávkovanie ktoréhokoľvek z liekov môže byť upravené podľa potreby, aby sa udržala požadovaná hemodynamika.

Podávanie landiololu je potrebné titrovať s opatrnosťou pri súčasnom podávaní s anestetikami, ktoré majú bradykardický účinok, s esterázovými substrátmi (napr. suxametóniumchlorid) alebo s inhibítormi cholinesterázy (napr. neostigmín), pretože súčasné podávanie môže zosilniť bradykardický účinok alebo predĺžiť čas trvania účinku landiololu.

Štúdia *in vitro* s použitím ľudskej plazmy odhalila, že súčasné podávanie suxametónia by mohlo zvýšiť maximálnu koncentráciu landiololiumchloridu v krvi asi o 20 %. Antagonistická inhibícia môže spôsobiť aj predĺženie doby trvania neuromuskulárnej blokády indukovanej suxametóniumchloridom.

Interakcie s inými liekmi

Kombinácia landiololu s gangliovými blokátormi môže zvyšovať hypotenzný účinok.

NSAID môžu znížiť hypotenzné účinky betablokátorov.

Osobitná opatrnosť je potrebná pri súčasnom používaní floktafenínu alebo amisulpridu s betablokátormi.

Súčasné podávanie landiololu s tricyklickými antidepresívami, barbiturátmi a fenotiazínmi, ako aj inými liekmi proti vysokému krvnému tlaku, môže zvyšovať účinok na znižovanie krvného tlaku. Podávanie landiololu by malo byť opatrne upravené, aby nedošlo k neočakávanej hypotenzii.

Keď sa sympatikomimetiká, ktoré pôsobia ako agonisty betaadrenergných receptorov, podávajú súčasne s landiololom, môžu pôsobiť proti jeho účinkom. Dávkovanie ktoréhokoľvek z týchto liekov môže byť nutné upraviť na základe odpovede pacienta alebo môže byť zvažované použitie alternatívnych terapeutických látok.

Liečivá spôsobujúce zníženie hladiny katecholamínu (napr. rezerpín, klonidín, dexmedetomidín) môžu mať pri súčasnom podávaní s betablokátormi zosilňujúci účinok. Pacienti súbežne liečení týmito liečivami by mali byť dôkladne pozorovaní na prejavy hypotenzie alebo výraznej bradykardie.

Súbežné používanie klonidínu a betablokátorov zvyšuje riziko „rebound“ hypertenzie. Aj keď účinok vyvolávajúci „rebound“ hypertenziu nebol pozorovaný po podávaní landiololu po dobu 24 hodín, takýto účinok nemožno vylúčiť, ak sa landiolol používa v kombinácii s klonidínom.

Anafylaktické reakcie spôsobené inými liekmi môžu byť vážnejšie u pacientov užívajúcich betablokatory. Títo pacienti môžu byť rezistentní na liečbu adrenalinom v normálnej dávke, ale intravenózna injekcia glukagónu je účinná (pozri tiež časť 4.4).

Keď bol v priebehu infúzie landiololu podávaný intravenózne heparín u pacientov podstupujúcich kardiovaskulárnu operáciu, došlo k 50-percentnému poklesu hladiny landiololu v plazme v súvislosti s poklesom krvného tlaku vyvolaného heparínom a k zvýšeniu času cirkulácie landiololu. Hodnoty srdcovej frekvencie sa v tejto situácii nezmenili.

Interakčný potenciál metabolitov landiololu M1 a M2 pri súčasnom používaní iných liekov nie je známy. Farmakodynamické účinky týchto metabolitov nie sú považované za klinicky významné (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Nie je známe, či je rozsah farmakokinetických alebo farmakodynamických liekových interakcií u detských pacientov podobný ako u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Rapiblocu koncentrát na injekčný roztok u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali klinicky významné účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu landiololu počas tehotenstva.

Vzhľadom na farmakologický účinok betablokátorov by mali byť v neskoršom období tehotenstva vzaté do úvahy ich nežiaduce účinky na plod a novorodenca (predovšetkým hypoglykémia, hypotenzia a bradykardia).

Ak sa považuje liečba landiololom za nevyhnutnú, je potrebné monitorovať uteroplacentálny prietok krvi a rast plodu. Novorodenec musí byť starostlivo monitorovaný.

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok obsahuje alkohol (pozri časť 2 a 4.4).

Laktácia

Nie je známe, či sa landiolol alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie landiololu do mlieka. Riziko pre dojčatá nemôže byť vylúčené. Musí byť urobené rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť liečbu landiololom prípadne ju nezačať, a to po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok obsahuje alkohol (pozri časť 2 a 4.4).

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebolo preukázané, že by mal landiolol vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je relevantné.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorovanou nežiaducou liekovou reakciou (adverse drug reaction, ADR) hlásenou v publikovanej literatúre v klinických štúdiách (1569 pacientov) a v štúdiách zameraných na liečebný výsledok po uvedení lieku na trh/v prieskumoch zameraných na použitie (1257 pacientov) pri podávaní landiololu bola hypotenzia a bradykardia (≥ 1 až $<10\%$).

Nežiaduce liekové reakcie sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu; veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\ 000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy	<i>menej časté:</i> Zápal pľúc <i>zriedkavé:</i> Mediastinitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>zriedkavé:</i> Trombocytopenia, porucha krvných doštičiek
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>menej časté:</i> Hyponatrémia <i>zriedkavé:</i> Hyperglykémia
Poruchy nervového systému	<i>menej časté:</i> Mozgová ischémia, bolesti hlavy <i>zriedkavé:</i> Mozgový infarkt, cievna mozgová príhoda, záchvaty

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>časté:</i> Bradykardia <i>menej časté:</i> Zastavenie srdca, sínusové zastavenie, tachykardia <i>zriedkavé:</i> Infarkt myokardu, komorová tachykardia, fibrilácia predsiení, syndróm nízkeho srdcového výdaja, atrioventrikulárny blok, blok pravého ramienka, supraventrikulárna extrasystola, ventrikulárna extrasystola
Poruchy ciev	<i>časté:</i> Hypotenzia <i>menej časté:</i> Vysoký krvný tlak <i>zriedkavé:</i> Šok, návaly horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>menej časté:</i> Pľúcny edém <i>zriedkavé:</i> Astma, syndróm respiračnej tiesne, poruchy dýchania, bronchospazmus, dýchavičnosť, hypoxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>menej časté:</i> Vracanie, nevoľnosť <i>zriedkavé:</i> Zažívacie ťažkosti, výtok z úst, zápach z úst
Poruchy pečene a žlčových ciest	<i>menej časté:</i> Porucha pečene <i>zriedkavé:</i> Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>zriedkavé:</i> Erytém, studený pot
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>zriedkavé:</i> Svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>zriedkavé:</i> Zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, oligúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>zriedkavé:</i> Horúčka, zimnica, nepríjemný pocit na hrudi, bolesť v mieste podania <i>neznáme:</i> Bolesť v mieste aplikácie, reakcia v mieste vpichu, pocit tlaku
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>časté:</i> Pokles krvného tlaku <i>menej časté:</i> Depresie segmentu ST na elektrokardiograme, abnormálne hodnoty srdcového indexu, abnormálne hodnoty alanínaminotransferázy (ALT/GPT), abnormálne hodnoty aspartátaminotransferázy (AST/GOT), abnormálne hodnoty bilirubínu v krvi, abnormálny počet bielych krviniek, abnormálny počet červených krviniek, abnormálne hodnoty hemoglobínu, abnormálne hodnoty hematokritu, abnormálny počet krvných doštičiek, abnormálne hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi, abnormálne hodnoty močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, abnormálne hodnoty kreatínfosfokinázy v krvi, abnormálne hodnoty celkového proteínu, abnormálne hodnoty albumínu v krvi, abnormálne hodnoty sodíka v krvi, abnormálne hodnoty draslíka v krvi, abnormálne hodnoty cholesterolu v krvi, abnormálne hodnoty triglyceridov v krvi, prítomnosť bielkoviny v moči <i>zriedkavé:</i> Zvýšenie krvného tlaku, inverzia T vlny na elektrokardiograme, elektrokardiogram: predĺžený QRS komplex, zníženie srdcovej frekvencie, zvýšený pľúcny arteriálny tlak, znížená hodnota pO ₂ , abnormálny počet neutrofilov, abnormálne hodnoty alkalickéj fosfatázy v krvi, alkalická fosfatáza v leukocytoch, abnormálne hodnoty voľných mastných kyselín, abnormálne hodnoty chloridu v krvi, glukóza v moči

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypotenzia a bradykardia (pozri tiež časť 4.2) boli najčastejšími nežiaducimi účinkami, ktoré boli pozorované u pacientov liečených landiololom. Hypotenzia bola pozorovaná u 8,5 % z 948 pacientov liečených landiololom v kontrolovaných klinických štúdiách (v porovnaní s 2,1 % liečených placebom, 8,5 % liečených aktívnymi komparátormi a 5,7 % bez liečby) a u 8,6 % z 581 pacientov v nekontrolovaných štúdiách. Bradykardia bola pozorovaná u 2,1 % z 948 pacientov liečených landiololom v kontrolovaných klinických štúdiách (v porovnaní s 0 % liečených placebom, 2,5 % liečených komparátormi a 2,4 % bez liečby) a u 0,5 % z 581 pacientov v nekontrolovaných štúdiách.

V štúdiách zameraných na liečebný výsledok po uvedení lieku na trh/v prieskumoch zameraných na použitie landiololu bola frekvencia hypotenzie a bradykardie 0,8 % a 0,7 %, v uvedenom poradí (z 1257 pacientov). Všetky prípady hypotenzie a bradykardie súvisiace s liečbou landiololom v popísaných štúdiách boli vyriešené alebo sa zlepšili bez podniknutia akýchkoľvek opatrení alebo v priebehu niekoľkých minút po prerušení podávania landiololu a/alebo ďalšej liečby.

Závažné nežiaduce účinky na základe klinických štúdií/prieskumov o používaní po uvedení lieku na trh: Šok v dôsledku nadmernej hypotenzie bol hlásený u jedného pacienta pred operáciou zahrnutého do klinickej štúdie s ťažkým krvácaním (situácia bola vyriešená 10 minút po tom, ako bol vysadený landiolol, prostaglandín a izoflurán). Zastavenie srdca, úplná atrioventrikulárna blokáda, sínusové zastavenie a závažná bradykardia sa vyskytli predovšetkým u starších pacientov alebo u pacientov s hypertenziou alebo srdcovými ochoreniami ako komplikácie.

Opatrenia, ktoré sa majú podniknúť, keď sa vyskytnú tieto špecifické nežiaduce účinky, sú opísané v časti 4.2.

Laboratórne parametre: Abnormálne zmeny laboratórných hodnôt boli hlásené v súvislosti s nežiaducimi účinkami, ale boli hlásené aj samostatne. V kontrolovaných štúdiách abnormálne zmeny ALT, AST alebo bilirubínu boli hlásené u 5 % pacientov liečených landiololom (n = 241) a u 7 % v kontrolnej skupine (n = 243). Celková frekvencia zmien laboratórných parametrov v týchto štúdiách bola 8,7 % u pacientov liečených landiololom a u 13,6 % v kontrolnej skupine. Zmeny laboratórných hodnôt boli vyriešené alebo sa zmiernili a neboli považované za klinicky relevantné.

K dispozícii sú len obmedzené údaje o bezpečnosti pri používaní landiololu u starších osôb. Nejasnosti týkajúce sa bezpečnostného profilu landiololu je potrebné zvážiť, keďže nežiaduce účinky by mohli vyplývať aj z použitia súčasne podávaných liekov alebo z anestézie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa môžu vyskytnúť nasledovné príznaky: Závažná hypotenzia, závažná bradykardia, atrioventrikulárna blokáda, srdcová nedostatočnosť, kardiogénny šok, zastavenie srdca, bronchospazmus, respiračná nedostatočnosť, strata vedomia až kóma, kŕče, nevoľnosť, vracanie, hypoglykémia, hyperkaliémia.

V prípade predávkovania by sa nemali podávať ďalšie dávky landiololu.

Čas potrebný na vymiznutie príznakov po predávkovaní závisí od množstva podaného landiololu. Aj keď účinok landiololu na zníženie srdcovej frekvencie po ukončení podávania rýchlo klesá, môže to trvať aj dlhšie ako 30 minút pozorovaných pri prerušení podávania na úrovni terapeutických dávok. Na základe pozorovaných klinických účinkov by mali byť zvážené nasledujúce všeobecné opatrenia:

- *Bradykardia:* intravenózne by mal byť podávaný atropín alebo iný anticholinergný liek a potom by mal byť podaný stimulátor beta-1 (dobutamín, a pod.). Ak bradykardiu nemožno dostatočne liečiť, môže byť nevyhnutné použiť kardiostimulátor.
- *Bronchospazmus:* je potrebné podať nebulizované beta-2 sympatomimetiká. Ak táto liečba nie je dostatočná, môže byť zvážené intravenózne podanie beta-2 sympatomimetík alebo aminofylínu.
- *Symptomatická hypotenzia:* intravenózne by mali byť podané tekutiny a/alebo presorické látky.
- *Kardiovaskulárna depresia alebo srdcový šok:* môžu byť podávané diuretiká (v prípade opuchu pľúc) alebo sympatomimetiká. Dávka sympatomimetík (v závislosti od príznakov, napríklad dobutamín, dopamín, noradrenalín, adrenalín, atď.) závisí od terapeutického účinku. V

prípade, že je nutná ďalšia liečba, intravenózne môžu byť podané nasledujúce liečivá: atropín, inotropné látky, vápenaté ióny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory, selektívne betablokátory, ATC kód: C07AB14

Mechanizmus účinku/farmakodynamické účinky

Landiolol je vysoko selektívny antagonista beta-1 adrenoceptorov (selektivita na blokádu beta-1 receptorov je 255-krát vyššia než na blokádu beta-2 receptorov), ktorý inhibuje pozitívny chronotropný účinok katecholamínov adrenalínu a noradrenalínu na srdce, kde sa prevažne nachádzajú beta-1 receptory. Predpokladá sa, že landiolol tak ako iné betablokátory znižuje sympatický účinok, čo vedie k zníženiu srdcovej frekvencie, zníženiu spontánneho vysielania vzruchov z ektopického fokusu, spomaľuje vedenie a zvyšuje refraktérnu periódu atrioventrikulárneho uzla. Landiolol nevykazuje žiadnu aktivitu stabilizácie membrány alebo vnútornú sympatomimetickú aktivitu *in vitro*. V predklinických a klinických štúdiách landiolol kontroloval tachykardiu ultra krátkodobo pôsobiacim účinkom s rýchlym nástupom a odznením účinku a ďalej preukazoval antiischemické a kardioprotektívne účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na základe dát v publikovaných klinických štúdiách bolo liečených landiololom 991 pacientov s perioperačnou alebo paroxyzmálnou supraventrikulárnou tachyarytmiou (SVT). Cieľovým parametrom účinnosti bolo zníženie srdcovej frekvencie a/alebo konverzia na sínusový rytmus na liečenie sínusovej tachykardie alebo SVT. Za účelom prevencie perioperačnej fibrilácie predsiení a za účelom liečby alebo prevencie nežiaducich hemodynamických a ďalších odpovedí na špecifické podnety spojené s invazívnymi postupmi bolo landiololom liečených 3 039 pacientov. Hlavným parametrom účinnosti v týchto štúdiách bola kontrola srdcovej frekvencie a krvného tlaku. U pacientov liečených landiololom bolo pozorované významné zníženie srdcovej frekvencie alebo prevencia prudkého nárastu srdcovej frekvencie. Z klinických štúdií sú k dispozícii údaje o bezpečnosti týkajúce sa 1569 osôb (pozri časť 4.8). V kontrolovaných štúdiách boli nežiaduce účinky pozorované u 12 % pacientov liečených landiololom (oproti 5,8 % pacientov liečených placebo, 20,5 % pacientov liečených aktívnym komparátorom a 6,1 % bez liečby). V nekontrolovaných štúdiách bol výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených landiololom 16 %. V prieskumoch zameraných na liečebný výsledok po uvedení lieku na trh/na používateľov bolo landiololom liečených 1257 pacientov s perioperačnou/pooperačnou supraventrikulárnou tachyarytmiou (vrátane predsieňového flutteru). Výskyt nežiaducich účinkov bol 8,0 %.

Pediatričná populácia

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok sa neodporúča na použitie pre deti a dospievajúcich (pozri časť 4.2).

Údaje o liečbe supraventrikulárnych tachyarytmií inou formuláciou landiololu (ako je napríklad prášok na infúzny roztok) u detí sú obmedzené a sú založené na publikovanej literatúre. Kontinuálna infúzia v objeme 4 mikrogramy/kg telesnej hmotnosti/min landiololu znížila srdcovú frekvenciu a vrátila normálny sínusový rytmus u 3-mesačného dojčaťa s pooperačnou junkčnou ektopickou tachykardiou (JET).

Štyria pacienti vo veku od 14 dní do 2 rokov, u ktorých sa vyvinula perioperačná JET, boli liečení landiololom. U všetkých pacientov viedlo podanie landiololu v dávke v rozmedzí od 1,0 do 10,0 mikrogramov/kg telesnej hmotnosti/min k úspešnej kontrole srdcovej frekvencie. Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky, ako je bradykardia, hypotenzia alebo hypoglykémia.

V retrospektívnej analýze bolo 12 pacientov vo veku od 4 dní do 5 rokov s diagnózou pooperačných tachyarytmií liečených landiololom (priemerná udržiavacia dávka bola $6,8 \pm 0,9$ mikrogramov/kg

telesnej hmotnosti/min) na zníženie srdcovej frekvencie alebo prechod na sínusový rytmus. Tachyarytmie boli prevedené na sínusový rytmus v 70,0 % prípadov a priemerný čas na dosiahnutie zníženia srdcovej frekvencie bol $2,3 \pm 0,5$ hodiny. Bradykardia bola pozorovaná u jedného pacienta liečeného landiololom v dávke 10 mikrogramov/kg telesnej hmotnosti/min.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia landiololu bola 316 ng/ml, 847 ng/ml a 1 269 ng/ml, v uvedenom poradí, po jednorazovom podaní bolusovej dávky 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg alebo 0,3 mg/kg u zdravých dobrovoľníkov v priebehu 15, 30 a 45 sekúnd. Vzhľadom na molekulárnu charakteristiku landiololu (nízka molekulová hmotnosť približne 0,5 kDa a nízka schopnosť väzby na proteíny) sa neočakáva významná reabsorpcia aktívnym transportom cez transportéry renálneho vychytávania OAT1, OAT3 alebo OCT2.

Distribúcia

Objem distribúcie landiololu bol 0,3 l/kg – 0,4 l/kg po jednorazovom podaní bolusovej dávky 100 – 300 mikrogramov/kg alebo v rovnovážnom stave počas infúzie landiololu 20 – 80 mikrogramov/kg/min.

Landiolol má nízku väzbu na proteíny (<10 %), ktorá je závislá od dávky.

Biotransformácia

Landiolol sa metabolizuje hydrolyzou esterovej zložky landiololu. *In vitro* a *in vivo* údaje nasvedčujú tomu, že landiolol sa metabolizuje predovšetkým v plazme pseudocholinesterázou a karboxylesterázou. Hydrolyza uvoľňuje ketál (alkoholická zložka), ktorý sa ďalej štiepi, čím vzniká glycerol a acetón, a komponent karboxylovej kyseliny (metabolit M1), ktorý následne prechádza beta-oxidáciou za vzniku metabolitu M2 (substituovanej kyseliny benzoovej). Účinok metabolitov landiololu M1 a M2 na blokovanie beta-1 adrenoreceptorov je 1/200 alebo menej z východiskovej zlúčeniny, čo znamená zanedbateľný vplyv na farmakodynamiku, keď sa berie do úvahy maximálna odporúčaná dávka landiololu.

Ani východisková látka landiolol ani metabolity M1 a M2 nevykazovali inhibičné účinky na metabolickú aktivitu rôznych molekulárnych druhov cytochrómu P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4) *in vitro*. Obsah cytochrómu P450 nebol u potkanov po opakovanom intravenóznom podaní landiololu ovplyvnený. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o potenciálnom vplyve landiololu alebo jeho metabolitov na indukciu CYP P450 alebo časovo závislú inhibíciu.

Eliminácia

U ľudí je hlavnou cestou vylučovania landiololu moč. Po intravenóznom podaní sa asi 75 % podanej dávky (54,4 % ako metabolit M1 a 11,5 % ako metabolit M2) vylúči v priebehu 4 hodín. Primárnou cestou vylučovania/eliminácie landiololu je vylučovanie/eliminácia močom s mierou vylúčenia landiololu a jeho hlavných metabolitov M1 a M2 močom > 99 % v priebehu 24 hodín.

Celkový telesný klírens landiololu u zdravých dobrovoľníkov bol 66,1 ml/kg/min po jednorazovom podaní landiololu v jednej bolusovej dávke 0,1 mg/kg, 57,3 ml/kg/min po podaní 0,2 mg/kg a 54,1 ml/kg/min po podaní 0,3 mg/kg.

Polčas eliminácie landiololu bol 3,20 – 3,63 minúty po jednorazovom podaní landiololu v bolusovej dávke 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg alebo 0,3 mg/kg.

Lineárnosť/nelineárnosť

Landiolol preukázal lineárny vzťah medzi dávkou a plazmatickou koncentráciou v celom rozsahu odporúčaných dávok.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Vplyv funkcie pečene na farmakokinetické vlastnosti landiololu bol skúmaný u šiestich pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (5 pacientov trieda A podľa Childa-Pugha, jeden pacient trieda B podľa Childa-Pugha, s priemernou hladinou cholinesterázy v plazme -62 %) a u

šiestich zdravých dobrovoľníkov. Pacienti s poruchou funkcie pečene sa vyznačujú znížením objemu distribúcie landiololu a zvýšením hladín landiololu v plazme o 40 %. Eliminačný polčas a eliminácia liečiva sa nelíši od zdravých dospelých osôb.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli hodnotené.

Belošská a ázijská populácia

Neboli pozorované žiadne významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach landiololu medzi belošskou a japonskou populáciou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách zameraných na reprodukčnú a vývojovú toxicitu landiolol nenarušoval plodnosť u potkanov a nemal nepriaznivý vplyv na vývoj embrya a plodu až po dávky toxické pre matku. V štúdiu zameranej na perinatálny a postnatálny vývoj u potkanov bol u mláďat generácie F1 pri podávaní vysokých dávok, ktoré boli pre matku toxické, pozorovaný znížený prírastok telesnej hmotnosti a znížená miera prežitia po 4 dňoch po pôrode. Tento efekt pravdepodobne nie je klinicky relevantný, pretože k nemu došlo po opakovanom podávaní.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydroxypropylbetadex
Makrogol 300
Etanol 96 %
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Hydrogenfosforečnan sodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie zmiešavať s inými produktmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita na použitie po zriadení bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak nie je liek použitý okamžite, za dobu uchovávania otvoreného lieku a stav pred použitím zodpovedá používateľ. Chráňte pred mrazom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C). Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml ampulka z číreho skla (typ 1) obsahujúca 2 ml koncentráту na injekčný roztok.

Balenie obsahuje päť ampuliek v jednej škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rapibloc koncentrát na injekčný roztok sa nesmie podávať bez zriedenia.

Len na jednorazové použitie.

Pokyny na použitie

Roztok 2 mg/ml pripravte zriedením 2 ml koncentráту na injekčný roztok s 8 ml jedného z nasledujúcich roztokov:

- Roztok NaCl 9 mg/ml (0,9 %)
- Roztok glukózy 50 mg/ml (5%)
- Ringerov roztok
- Ringerov laktátový roztok

Údaje o pH a osmolalite roztoku landiololu pripraveného na podanie:

Landiololiumchlorid 20 mg/2 ml koncentrát zriedený s roztokom	pH	Osmolalita [Osm/kg]
	Zriedený roztok (bez viditeľných častíc)	
Roztok NaCl 9 mg/ml (0,9 %)	6,3	1,896
Roztok glukózy 50 mg/ml (5%)	6,4	1,918
Ringerov roztok	6,3	1,799
Ringerov laktátový roztok	6,4	1,802

Zriedený roztok je potrebné vizuálne preskúmať na prítomnosť viditeľných častíc a zmenu zafarbenia. Použité majú byť len číre a bezfarebné roztoky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13/0445/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. septembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022