

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rapibloc 300 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 300 mg landiololiumchloridu, čo zodpovedá 280 mg landiololu.

Po rekonštitúcii (pozri časť 6.6) jeden ml obsahuje 6 mg landiololiumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až takmer biely prášok.

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 titrovať individuálne.

Infúzia sa zvyčajne začína infúznou rýchlosťou 10 - 40 mikrogramov/kg/min, čím sa dosiahne účinok na zníženie srdcovej frekvencie do 10 - 20 minút.

Ak je potrebný rýchly nástup účinku na zníženie srdcovej frekvencie (do 2 až 4 minút), možno zvážiť voliteľnú nasycovaciu dávku 100 mikrogramov/kg/min počas 1 minúty, po ktorej bude nasledovať kontinuálna intravenózna infúzia 10 - 40 mikrogramov/kg/min.

U pacientov s dysfunkciou srdca sa majú použiť nižšie začiatkové dávky. Pokyny týkajúce sa dávkovania sú uvedené v časti „Osobitné skupiny pacientov“ a v komplexnej dávkovacej schéme.

Maximálna dávka: Udržiavacia dávka sa môže zvýšiť až na 80 mikrogramov/kg/min na obmedzený čas (pozri časť 5.2), pokiaľ si to kardiovaskulárny stav pacienta vyžaduje a umožňuje také zvýšenie dávky a neprekročí sa maximálna denná dávka.

Maximálna odporúčaná denná dávka landiololiumchloridu je 57,6 mg/kg/deň (napr. infúzia 40 mikrogramov/kg/min počas 24 hodín).

S podávaním infúzie landiololu dlhšie ako 24 hodín pri dávkach > 10 µg/kg/min sú obmedzené skúsenosti.

Konverzný vzorec pre kontinuálnu intravenóznú infúziu: mikrogramy/kg/min na ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Cieľová dávka (mikrogramy/kg/min) x telesná hmotnosť (kg)/100 = rýchlosť infúzie (ml/h)

Konverzná tabuľka (príklad):

kg telesnej hmotnosti	rozsah pre pacientov s dysfunkciou srdca							
	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

Voliteľné podanie bolusu pre hemodynamicky stabilných pacientov:

Konverzný vzorec zo 100 mikrogramov/kg/min na ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Rýchlosť infúzie pre nasycovaciu dávku (ml/h) počas 1 minúty = telesná hmotnosť (kg)

(Príklad: rýchlosť infúzie pre nasycovaciu dávku 70 ml/h počas 1 minúty pre pacienta s hmotnosťou 70 kg)

V prípade nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8) je potrebné dávku landiololu znížiť alebo infúziu prerušiť a pacienti by mali dostať príslušnú lekársku starostlivosť. V prípade hypotenzie a bradykardie je možné podávanie landiololu obnoviť v nižšej dávke potom, ako sa krvný tlak alebo srdcová frekvencia vrátili na prijateľnú úroveň. U pacientov s nízkym systolickým krvným tlakom je potrebná mimoriadna opatrnosť pri úprave dávky a počas udržiavacej infúzie.

Prechod na alternatívne lieky: Po dosiahnutí požadovanej kontroly srdcovej frekvencie a stabilného klinického stavu môže byť vykonaný prechod na alternatívne lieky (ako sú perorálne antiarytmiká). Keď sa landiolol nahrádza alternatívnymi liekmi, lekár by mal venovať starostlivú pozornosť označeniu a dávkovaniu alternatívneho lieku. Ak sa prechádza na alternatívny liek, dávkovanie landiololu môže byť znížené nasledovne:

- V priebehu prvej hodiny po podaní prvej dávky alternatívneho lieku by sa rýchlosť infúzie landiololu mala znížiť o polovicu (50 %).
- Po podaní druhej dávky alternatívneho lieku je nutné sledovať reakciu pacienta, a ak bola najmenej počas jednej hodiny udržiavaná uspokojujúca kontrola, môže byť infúzia landiololu prerušená.

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 najnižšou dávkou.

Porucha funkcie srdca

U pacientov s poruchou funkcie ľavej komory (EF LK <40 %, SI <2,5 l/min/m², klasifikácia podľa NYHA 3-4) napr. po operácii srdca, počas ischémie alebo u septických stavov boli na dosiahnutie kontroly srdcového tepu používané nižšie dávky počnúc od 1 mikrogramu/kg/min a boli postupne zvyšované za pozorného sledovania krvného tlaku až na 10 mikrogramov/kg/min. Ďalšie zvýšenie dávky sa môže zväziť za dôkladného hemodynamického monitorovania, ak je to potrebné a ak je tolerované kardiovaskulárnym stavom pacienta.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť landiololu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Rapibloc sa musí pred podaním rekonštituovať (inštrukcie sú uvedené v časti 6.6) a použiť ihneď po otvorení (pozri časť 4.4 a 6.3).

Rapibloc sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Landiolol sa má podávať intravenózne cez centrálnu žilu alebo periférnu žilu a nemá byť podávaný cez tú istú infúziu súpravu ako iné lieky (pozri časť 6.6).

Pri landiolole sa na rozdiel od iných betablokátorov neobjavuje tachykardia ako reakcia na náhle ukončenie podávania po 24 hodinách kontinuálnej infúzie. Avšak pacienti by mali byť pozorne sledovaní, keď má byť podávanie landiololu prerušené.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť 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 keď je považované za nesúvisiace s arytmiou
- Pľúcna hypertenzia
- Neliečený feochromocytóm
- Akútny astmatický záchvat
- Závažná, neupraviteľná metabolická acidóza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rapibloc sa musí pred podaním rekonštituovať a použiť ihneď po otvorení (pozri časť 6).

Landiolol sa má používať s opatnosťou 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 akcesórnu dráhu a môže vyvolať komorovú fibriláciu.

Vzhľadom na negatívny účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia je potrebné pacientom so srdcovou blokadou prvého stupňa podávať betablokátory len so zvýšenou opatnosťou (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 anginózných záchvatov u pacientov s Prinzmetalovou angínou (vazospastická angína) v dôsledku neoponovanej vazokonstrikcie koronárnych tepien sprostredkovanvej alfa-receptormi. Neselektívne betablokátory by sa nemali používať u týchto pacientov a selektívne beta-1 blokátory by sa mali používať iba s najvyššou opatnosťou.

Použitie landiololu na kontrolu ventrikulárnej odpovede u pacientov so supraventrikulárnymi arytmiami sa má vykonávať s opatnosťou u pacientov s (už existujúcim) zlyhaním srdca alebo 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. Prínosy potenciálnej kontroly tepu sa musia zvážiť oproti riziku ďalšieho potlačenia srdcovej kontraktility. Pri prvom prejave alebo príznaku ďalšieho zhoršenia sa dávka nemá zvyšovať a, ak sa považuje za potrebné, liečba landiololom sa má prerušiť a pacientom sa má poskytnúť príslušná lekárska starostlivosť.

Hlavný metabolit landiololu (M1) 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 landiolol má 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. Landiolol by sa mal opatrne titrovať na dosiahnutie čo najnižšej účinnej dávky. V prípade bronchospazmu musí byť infúzia okamžite ukončená, 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).

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 titrovať, 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).

Súčasnú užívanie landiololu a inzulínu alebo perorálnych antidiabetických liekov 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 (vrátane iných betablokátorov), môže nastať oslabenie reflexnej tachykardie a riziko hypotenzie sa môže zvýšiť.

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 účinok znižujúci srdcovú frekvenciu, s esterázovými substrátmi (napr. suxametóniumchlorid) alebo s inhibítormi cholinesterázy (napr. neostigmín), pretože súčasné podávanie môže zosilniť účinok znižujúci srdcovú frekvenciu 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.

Súčasnú 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 sympatomimetiká, 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 adrenalínom 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

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Rapiblocu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali klinicky významné účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu landiololu počas gravidity.

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.

Dojčenie

Nie je známe, či sa landiolol alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie landiololu do mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu landiololom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

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

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorovanou nežiaducou liekovou reakciou (adverse drug reaction, ADR) hlásenou v klinických štúdiách (1 569 pacientov) a v štúdiách zameraných na liečebný výsledok po uvedení lieku na trh/v prieskumoch zameraných na použitie (1 257 pacientov) pri podávaní landiololu boli hypotenzia a bradykardia (≥ 1 až $<10\%$).

Nežiaduce liekové reakcie sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu; veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\ 000$) a neznáme (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 ischemia, 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 predsieni, 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> Tráviace 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 alkalického fosfatázy v krvi, abnormálna 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 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 1 257 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, ktoré boli hlásené z klinických štúdií a prieskumov zameraných na použitie landiololu po uvedení na trh, sa pri liečbe landiololom 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 laboratórnych 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 laboratórnych parametrov v týchto štúdiách bola 8,7 % u pacientov liečených landiololom a u 13,6 % v kontrolnej skupine. Zmeny laboratórnych 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 udalosti 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 je nutné podávanie landiololu okamžite prerušiť.

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, ako je to zrejmé z prerušenia jeho podávania na úrovni terapeutických dávok.

Môže byť potrebná umelá ventilácia pľúc. Na základe pozorovaných klinických účinkov by mali byť zvažované nasledujúce všeobecné opatrenia:

- *Bradycardia*: 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 zvažované 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 antagonist beta-1 adrenoreceptorov (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 predsieni 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 placebom, 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 %.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rapiblocom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe alebo prevencii supraventrikulárnych arytmií. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Údaje o liečbe supraventrikulárnych tachyarytmií landiololom 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 9 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

Keď sa landiolol podáva kontinuálnou intravenóznou infúziou, koncentrácia landiololu v krvi dosiahne hodnoty rovnovážneho stavu asi 15 minút po začatí podávania. Rovnovážny stav môže byť dosiahnutý aj rýchlejšie (už do 2 až 5 minút) s režimami, ktoré používajú vyššiu nasycovaciu dávku infúzie po dobu 1 minúty s následnou kontinuálnou infúziou s nižšou dávkou.

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov bola priemerná maximálna plazmatická koncentrácia landiololu 0,294 mikrogramov/ml po podaní jednorazovej dávky landiololu v množstve 100 mikrogramov/kg. Príslušné rovnovážne hladiny v plazme po 2 hodinách infúzie 10, 20 a 40 mikrogramov/kg/min boli 0,2, 0,4 a 0,8 mikrogramov/ml v uvedenom poradí.

V štúdiu zahŕňajúcej pacientov s fibriláciou predsiení alebo s flutterom predsiení jedna skupina dostávala dávky 40 mikrogramov/kg/min až počas 190 minút bez zvyšovania dávky, čo viedlo k maximálnym plazmatickým koncentráciám v rozsahu od 0,52 do 1,77 mikrogramov/ml. V skupine štúdie, ktorá dostávala dávky zvyšujúce sa na 80 mikrogramov/kg/min počas 14 až 174 minút, sa pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie v rozsahu od 1,51 do 3,33 mikrogramov/ml.

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 hydrolýzou esterovej zložky. *In vitro* a *in vivo* údaje nasvedčujú tomu, že landiolol sa metabolizuje predovšetkým v plazme pseudocholinesterázou a karboxylesterázou.

Hydrolýza 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 a trvanie infúzie.

Ani 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 bol 66,1 ml/kg/min po jednorazovom podaní landiololu v bolusovej dávke 100 mikrogramov/kg a 57 ml/kg/min v rovnovážnom stave po 20-hodinovej kontinuálnej infúzii landiololu v dávke 40 mikrogramov/kg/min.

Polčas eliminácie landiololu bol 3,2 minúty po jednorazovom podaní landiololu v bolusovej dávke 100 mikrogramov/kg a 4,52 minút po 20-hodinovej kontinuálnej infúzii landiololu v dávke 40 mikrogramov/kg/min.

Linearita/nelinearita

Landiolol preukázal lineárny farmakokinetický – farmakodynamický (koncentrácia-účinok) vzťah 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 %. Elimináčny 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 a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Landiolol nepreukázal reprodukčnú alebo vývojovú toxicitu pri klinicky relevantných rýchlostiach infúzie a úrovniach expozície. Najnižšia zistená NOEL bola 25 mg/kg/min v embryofetálnej štúdii na potkanoch, čo je 100-krát viac ako maximálna klinická rýchlosť infúzie.

Vylučovanie landiololu do mlieka sa pozorovalo po i.v. bolusovom podaní landiololu v dávke 1 mg/kg laktujúcim potkanom, zatiaľ čo hladiny prevyšovali plazmatické koncentrácie matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol E421
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita na použitie po rekonštitúcii 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. Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml injekčná liekovka z číreho skla (typ 1) s bromobutylkaučukovou alebo chlorobutylkaučukovou zátkou a hliníkovou odnímateľnou plombou.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka obsahuje prášok na infúzny roztok obsahujúci 300 mg landiololiumchloridu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rapibloc sa nesmie podávať bez rekonštitúcie.

Pokyny na použitie

Rekonštituujte 1 injekčnú liekovku v 50 ml jedného z nasledovných roztokov:

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

Biely až takmer biely prášok sa úplne rozpustí po rekonštitúcii. Jemne premiešavajte, až kým nezískate číry roztok. Rekonštituovaný roztok je potrebné vizuálne preskúmať na prítomnosť viditeľných častíc a zmenu zafarbenia. Použitie by mali 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-Unagr-Platz 2
1190 Viedeň

Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13/0443/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. septembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022