

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rapibloc 300 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg landiolol-hydrochloridu, což odpovídá 280 mg landiololu.

Po rekonstituci (viz bod 6.6) jeden ml obsahuje 6 mg landiolol-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Landiolol je indikován u dospělých při:

- Supraventrikulární tachykardii a pro rychlou kontrolu komorové frekvence u pacientů s fibrilací síní nebo flutterem síní v perioperačním a pooperačním stavu nebo za jiných okolností, kdy je žádoucí krátkodobá kontrola komorové frekvence krátkodobě působícím agens.
- Nekompenzační sinusové tachykardii, pokud si podle úsudku lékaře vyžaduje rychlá srdeční frekvence specifickou intervenci.

Landiolol není určen k léčbě chronických stavů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Landiolol je určen k intravenóznímu podání ve sledovaném prostředí. Landiolol má podávat pouze kvalifikovaný zdravotnický pracovník. Dávkování landiololu má být titrováno individuálně.

Infuze je obvykle zahájena infuzní rychlostí 10-40 mikrogramů/kg/min, čímž je dosaženo účinku způsobujícího snížení srdeční frekvence během 10-20 min.

Pokud je vyžadován rychlý nástup účinku způsobujícího snížení srdeční frekvence (do 2 až 4 min), lze zvážit volitelnou nasycovací dávku 100 mikrogramů/kg/min po dobu 1 min s následnou kontinuální intravenózní infuzí 10-40 mikrogramů/kg/min.

U pacientů se srdeční dysfunkcí a septickým šokem se mají používat nižší zahajovací dávky. Pokyny k dávkování jsou uvedeny v bodě "Zvláštní skupiny pacientů" a v uceleném dávkovacím schématu.

Maximální dávka: Udržovací dávka se může po omezenou dobu zvýšit až na 80 mikrogramů/kg/min (viz bod 5.2), pokud to kardiovaskulární stav pacienta vyžaduje a pokud takové zvýšení dávky umožňuje a pokud není překročena maximální denní dávka.

Maximální doporučená denní dávka landiolol-hydrochloridu je 57,6 mg/kg/den (např. infuze 40 mikrogramů/kg/min po dobu 24 hodin).

S podáváním infuze landiololu v dávce >10 µg/kg/min po dobu delší než 24 hodin jsou jen omezené zkušenosti.

Konverzní vzorec pro kontinuální intravenózní infuzi: mikrogramy/kg/min na ml/h
(Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Cílová dávka (mikrogramy/kg/min) x tělesná hmotnost (kg)/100 = infuzní rychlost (ml/h)

Konverzní tabulka (příklad):

kg tělesné hmotnosti	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

Volitelné podání bolusu u hemodynamicky stabilních pacientů:

Konverzní vzorec ze 100 mikrogramů/kg/min na ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Infuzní rychlost nasycovací dávky (ml/h) po dobu 1 minuty = tělesná hmotnost (kg)

(Příklad: infuzní rychlost nasycovací dávky 70 ml/h po dobu 1 minuty u pacienta s tělesnou hmotností 70 kg)

V případě nežádoucích účinků (viz bod 4.8) má být dávka landiololu snížena nebo je třeba infuzi přerušit a pacienti mají v případě potřeby dostat příslušnou lékařskou péči. V případě hypotenze a bradykardie je možné podávání landiololu obnovit v nižší dávce poté, co se krevní tlak nebo srdeční frekvence vrátily na přijatelnou úroveň. U pacientů s nízkým systolickým krevním tlakem je při úpravě dávkování a během udržovací infuze nutná zvláštní opatrnost.

Přechod na alternativní léky: Po dosažení požadované kontroly srdeční frekvence a stabilního klinického stavu může být proveden přechod k alternativním léčivým přípravkům (jako jsou perorální antiarytmika).

Když se landiolol nahrazuje alternativními léčivými přípravky, lékař má věnovat zvýšenou pozornost označení a dávkování alternativního léku. Pokud se přechází na alternativní léčivý přípravek, dávkování landiololu může být sníženo následovně:

- Během první hodiny po podání první dávky alternativního léčivého přípravku se má rychlost infuze landiololu snížit o polovinu (50 %).
- Po podání druhé dávky alternativního léčivého přípravku je nutné sledovat reakci pacienta, a pokud byla nejméně po dobu jedné hodiny udržována uspokojivá kontrola, může být infuze landiololu přerušena.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úprava dávky není nutná.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky není nutná (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Údaje o léčbě pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené (viz bod 5.2). U pacientů se všemi stupni poruchy funkce jater se doporučuje opatrné dávkování počínaje nejnižší dávkou.

Srdeční dysfunkce

U pacientů s poruchou funkce levé komory (LVEF <40%, CI <2,5 l/min/m², NYHA 3-4), například po kardiokirurgické operaci, během ischemie nebo při septických stavech, byly pro dosažení kontroly srdeční frekvence používány nižší dávky počínající dávkou 1 mikrogram/kg/min a zvyšující se postupně za důkladného sledování krevního tlaku až do 10 mikrogramů/kg/min. Pokud je to nutné a kardiovaskulární stav pacienta to dovoluje, je možné při pečlivém monitoringu hemodynamických funkcí zvážit další zvýšení dávky.

Septický šok

U pacientů se septickým šokem byly k dosažení kontroly srdeční frekvence použity nižší dávky od 1 mikrogramu/kg/min až do maximálních 40 mikrogramů/kg/min. Dávka byla za pečlivého monitorování krevního tlaku zvyšována po 1 mikrogramu/kg/min s minimálně 20minutovým intervalem mezi dávkami.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost landiololu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Rapibloc musí být před podáním rekonstituován (instrukce jsou uvedeny v bodě 6.6) a použit ihned po otevření (viz body 4.4 a 6.3).

Rapibloc nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Landiolol má být podáván intravenózně přes centrální infuzi nebo periferní infuzi a nemá být podáván pomocí stejné infuze s jinými léčivými přípravky (viz bod 6.6).

U landiololu se na rozdíl od jiných beta-blokátorů neobjevuje tachykardie jako reakce na náhlé ukončení podávání po 24 hodinách kontinuální infuze. Nicméně, pacienti mají být pečlivě sledováni, pokud má být podávání landiololu přerušeno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká bradykardie (puls méně než 50 tepů za minutu)
- Sick sinus syndrom
- Těžké poruchy vodivosti atrioventrikulárního (AV) uzlu (bez kardiostimulátoru): AV blokáda 2. nebo 3. stupně
- Kardiogenní šok
- Těžká hypotenze
- Dekompenzované srdeční selhávání, pokud je považované za nesouvisející s arytmií
- Plicní hypertenze
- Neléčený feochromocytom

- Akutní astmatický záchvat
- Těžká, nekontrolovaná metabolická acidóza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rapibloc musí být před podáním rekonstituován a musí se použít ihned po otevření (viz bod 6).

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem je hypotenze, která je rychle reverzibilní snížením dávky nebo přerušением podávání léku.

Sledování

Doporučuje se průběžně monitorovat krevní tlak a EKG u všech pacientů léčených landiololem.

Syndrom preexcitace

Beta-blokátorům je třeba se vyhnout u pacientů se syndromem preexcitace v kombinaci s fibrilací síní.

U těchto pacientů mohou beta-blokády atrioventrikulárního uzlu zvýšit vedení přes akcesorní dráhu a mohou vyvolat komorovou fibrilaci.

Srdeční blokáda prvního stupně

Vzhledem k negativnímu účinku na dobu atrioventrikulárního vedení je třeba pacientům se srdeční blokádou prvního stupně podávat beta-blokátory jen se zvýšenou opatrností (viz také bod 4.3).

Prinzmetalova angina

Beta-blokátory mohou zvýšit počet a trvání anginózních záchvatů u pacientů s Prinzmetalovou anginou (vazokonstrikční angina) v důsledku neoponované vazokonstrikce koronárních tepen zprostředkované alfa-receptory. Neselektivní beta-blokátory nemají být používány u těchto pacientů a selektivní beta-1 blokátory mají být používány pouze s nejvyšší opatrností.

Srdeční selhání a hemodynamicky nestabilní pacienti

Použití landiololu ke kontrole komorové odpovědi u pacientů se supraventrikulárními arytmiemi se má provádět s opatrností u pacientů s (preexistujícím) srdečním selháním nebo pokud je pacient hemodynamicky nestabilní nebo užívá jiné léky, které zhoršují některý nebo všechny z následujících stavů: periferní rezistenci, plnění srdečních komor, kontraktilitu myokardu nebo šíření elektrického impulzu v myokardu. Přínosy potenciální kontroly rytmu mají vyvážit riziko další deprese kontraktility myokardu. Při prvních známkách nebo příznacích dalšího zhoršování se dávka nemá zvýšit a pokud je to považováno za nezbytné, má být podávání landiololu přerušeno a pacienti mají dostávat příslušnou lékařskou péči.

Současné podávání

Současné podávání landiololu s verapamilem nebo diltiazemem u pacientů s abnormalitami atrioventrikulárního vedení se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s diabetem mellitem

Landiolol má být používán s opatrností u diabetiků nebo v případě hypoglykemie. Hypoglykemie je závažnější s méně kardioselektivními beta-blokátory. Beta-blokátory mohou maskovat prodromální příznaky hypoglykemie, jako je tachykardie. Závratě a pocení však nemusí být ovlivněny.

Porucha funkce ledvin

Hlavní metabolit landiololu (M1) se vylučuje ledvinami a je pravděpodobné, že se u pacientů s poruchou funkce ledvin hromadí.

Ačkoli metabolit landiololu (M1) nepůsobí jako beta-blokátor dokonce ani v dávkách 200krát vyšších než mateřské léčivo, landiolol se má používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Výsledky klinické studie naznačují, že při podávání landiololu pacientům podstupujícím renální substituční terapii nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Feochromocytom

U pacientů s feochromocytomem má být landiolol používán s opatrností a pouze po předchozí léčbě blokátory alfa-receptorů (viz bod 4.3).

Bronchospastické onemocnění

Pacienti s bronchospastickým onemocněním zpravidla nemají dostávat beta-blokátory. Vzhledem k vysoké relativní beta-1 selektivitě a titrabilitě landiolol může být s opatrností u těchto pacientů používán. Landiolol se má opatrně titrovat k dosažení co nejnižší účinné dávky. V případě bronchospasmu musí být infuze okamžitě ukončena, a pokud je to nutné, má se podat beta-2 agonista. Pokud pacient již užívá látku stimulující beta-2 receptory, může být nutné přehodnotit dávku této látky.

Poruchy periferního oběhu

U pacientů s poruchami periferního oběhu (Raynaudova nemoc nebo syndrom, intermitentní klaudikace) mají být beta-blokátory používány s velkou opatrností, protože může dojít ke zhoršení těchto poruch.

Beta-blokátory mohou zvýšit jak citlivost vůči alergenům, tak i závažnost anafylaktických reakcí. Pacienti užívající beta-blokátory nemusí reagovat na obvyklé dávky epinefrinu, používané k léčbě anafylaktických reakcí (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antagonisté vápníku

Antagonisté vápníku, jako jsou deriváty dihydropyridinu (například nifedipin), mohou zvýšit riziko hypotenze. U pacientů se srdeční nedostatečností může vést současná léčba beta-blokátory k srdečnímu selhávání. Doporučuje se pečlivá titrace landiololu a vhodné hemodynamické monitorování.

Antiarytmika

Podávání landiololu je třeba opatrně titrovat při současném podávání s verapamilem, diltiazemem, antiarytmiky první třídy, amiodaronem nebo přípravky na bázi náprstníku, protože současné podávání může mít za následek nadměrné potlačení srdeční funkce a/nebo abnormality atrioventrikulárního vedení.

Landiolol nemá být používán současně s verapamilem nebo diltiazemem u pacientů s abnormalitami atrioventrikulárního vedení (viz bod 4.4).

Antidiabetika

Současné používání landiololu a inzulínu nebo perorálních antidiabetik může ovlivnit účinek na snižování hladiny cukru v krvi. Hladině cukru v krvi má být věnována pozornost i tehdy, pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány současně, neboť beta-adrenergní blokáda může maskovat známky hypoglykemie, jako je tachykardie.

Léčivé přípravky používané během anestezie

Pokračování v používání beta-blokátorů při indukci narkózy, intubaci a při ukončení narkózy snižuje riziko arytmií.

V případě, že intravaskulární objemový stav pacienta je nejistý nebo jsou současně s landiololem podávána antihypertenziva (včetně jiných beta-blokátorů), může nastat oslabení reflexní tachykardie a riziko hypotenze se může zvýšit.

Hypotenzní účinek inhalačních anestetik může být v přítomnosti landiololu zvýšený. Dávkování kteréhokoli z těchto léků může být upraveno podle potřeby, aby se udržela požadovaná hemodynamika.

Podávání landiololu je třeba titrovat s opatrností při současném podávání s anestetiky, která mají účinek způsobující zpomalení srdeční frekvence, s esterázovými substráty (např. suxamethonium-chlorid) nebo s inhibitory cholinesterázy (např. neostigmin), protože současné podávání může zesílit účinek způsobující zpomalení srdeční frekvence nebo prodloužit dobu trvání účinku landiololu.

Studie *in vitro* s použitím lidské plazmy odhalila, že současné podávání suxamethonia by mohlo zvýšit maximální koncentraci landiolol-hydrochloridu v krvi asi o 20 %. Antagonistická inhibice může také způsobit prodloužení doby trvání neuromuskulární blokády indukované suxamethonium-chloridem.

Nesteroidní antirevmatika (NSAID)

NSAID mohou snížit hypotenzní účinky beta-blokátorů.

Zvláštní opatrnosti je třeba při současném používání floktafeninu s beta-blokátory.

Léčiva s antihypertenzními účinky (včetně antidepresiv, antipsychotik atd.)

Současné podávání landiololu s tricyklickými antidepresivy, barbituráty a fenothiaziny nebo antihypertenzivy může zvýšit účinek na snižování krevního tlaku. Podávání landiololu má být opatrně upraveno, aby nedošlo k neočekávané hypotenzii. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při podávání amisulpridu. Kombinace landiololu s gangliovými blokátory může zvýšit hypotenzní účinek.

Sympatomimetika

Když se sympatomimetika, které působí jako agonisté beta-adrenergních receptorů, podávají současně s landiololem, mohou působit proti jeho účinkům. Dávku kteréhokoli z těchto přípravků může být nutné upravit na základě odpovědi pacienta nebo může být zváženo použití alternativních terapeutických přípravků.

Přípravky snižující hladinu katecholaminů

Přípravky způsobující snížení hladiny katecholaminů nebo antisympatotonika (např. reserpin, klonidin, dexmedetomidin) mohou mít při současném podávání s landiololem zesilující účinek. Pacienti léčení současně těmito přípravky mají být důkladně pozorováni pro známky hypotenze nebo výrazné bradykardie.

Současné používání klonidinu a beta-blokátorů zvyšuje riziko „rebound“ hypertenze. I když účinek vyvolávající „rebound“ hypertenzi nebyl pozorován po podávání landiololu po dobu 24 hodin, takový účinek nelze vyloučit, pokud se landiolol používá v kombinaci s klonidinem.

Heparin

Když byl v průběhu infuze landiololu podáván intravenózně heparin u pacientů podstupujících kardiiovaskulární operaci, došlo k 50procentnímu poklesu hladiny landiololu v plazmě v souvislosti s poklesem krevního tlaku vyvolaného heparinem a ke zvýšení doby cirkulace landiololu. Hodnoty srdeční frekvence se v této situaci nezměnily.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Anafylaktické reakce způsobené jinými léčivými přípravky mohou být závažnější u pacientů užívajících beta-blokátory. Tito pacienti mohou být rezistentní k léčbě epinefrinem v normální dávce, ale intravenózní injekce glukagonu je účinná (viz bod 4.4).

Potenciál pro interakce metabolitů landiololu M1 a M2 při současném používání jiných léčivých přípravků není znám. Farmakodynamické účinky těchto metabolitů nejsou považovány za klinicky významné (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje o podávání landiololu těhotným ženám. V jediné placebem kontrolované klinické studii s 32 pacientkami s porodem plánovaným císařským řezem zeslabilo podání 200 mikrogramů/kg landiololu v době zahájení anestezie hemodynamickou odpověď způsobenou tracheální intubací. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v Apgar skóre po 1 min a 5 min mezi pacientkami léčenými landiololem a neléčenými. Vzhledem k vysoké beta-1 selektivitě neovlivnil landiolol děložní kontrakce. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují klinicky významné účinky (viz bod 5.3).

Podávání landiololu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Vzhledem k farmakologickému účinku beta-blokátorů mají být v pozdějším období těhotenství vzaty v úvahu nežádoucí účinky na plod a novorozence (především hypoglykemie, hypotenze a bradykardie).

Pokud se považuje léčba landiololem za nezbytnou, je třeba monitorovat uteroplacentární průtok krve a růst plodu. Novorozenec musí být pečlivě monitorován.

Kojení

Není známo, zda se landiolol nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování landiololu do mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání landiololu.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno, že by měl landiolol vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem léčivého přípravku (ADR) hlášeným v klinických studiích (2 382 pacientů) a ve studiích zaměřených na léčebný výsledek po uvedení přípravku na trh/v průzkumech zaměřených na použití (1 257 pacientů) při podávání landiololu byla hypotenze a bradykardie (≥ 1 až < 10 %).

ADR jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Infekce a infestace	<i>méně časté:</i> Pneumonie* <i>vzácné:</i> Mediastinitida*
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>méně časté:</i> Trombocytopenie*
Poruchy metabolismu a výživy	<i>méně časté:</i> Hyponatremie* <i>vzácné:</i> Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	<i>méně časté:</i> Mozková ischemie*, bolest hlavy <i>vzácné:</i> Mozkový infarkt, cévní mozková příhoda, záchvat
Srdeční poruchy	<i>časté:</i> Bradykardie <i>méně časté:</i> Fibrilace síní, srdeční zástava*, sinusová zástava, tachykardie* <i>vzácné:</i> Infarkt myokardu*, komorová tachykardie*, syndrom nízkého srdečního výdeje*, atrioventrikulární blokáda*, blokáda pravého Tawarova raménka*, supraventrikulární extrasystola, ventrikulární extrasystola
Cévní poruchy	<i>časté:</i> Hypotenze <i>méně časté:</i> Hypertenze* <i>vzácné:</i> Šok*, návaly horka*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>méně časté:</i> Plicní edém <i>vzácné:</i> Astma*, respirační tíseň*, respirační porucha*, bronchospasmus, dušnost*, hypoxie*
Gastrointestinální poruchy	<i>méně časté:</i> Zvracení, nauzea <i>vzácné:</i> Břišní diskomfort, ústní sekret, zápach z úst
Poruchy jater a žlučových cest	<i>méně časté:</i> Porucha jater*, hyperbilirubinemie*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>vzácné:</i> Erytém, studený pot*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>vzácné</i> : Svalové spasmy
Poruchy ledvin a močových cest	<i>vzácné</i> : Selhání ledvin*, akutní selhání ledvin, oligurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>vzácné</i> : Horečka*, třesavka*, hrudní diskomfort*, bolest v místě aplikace <i>není známo</i> : Bolest v místě aplikace, reakce v místě vpichu, pocit tlaku
Vyšetření	<i>časté</i> : Snížení krevního tlaku <i>méně časté</i> : Abnormální hodnoty alaninaminotransferázy (ALT/GPT)*, abnormální hodnoty aspartátaminotransferázy (AST/GOT)*, zvýšení hladiny transferázy, abnormální počet erytrocytů*, abnormální hodnoty hemoglobinu*, abnormální hodnoty hematokritu*, abnormální počet trombocytů, abnormální hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi, abnormální hodnoty močoviny v krvi*, zvýšená hladina kreatininu v krvi*, abnormální hodnoty kreatinfosfokinázy v krvi*, abnormální hodnoty celkového proteinu*, abnormální hodnoty albuminu v krvi*, abnormální hodnoty draslíku v krvi*, abnormální hodnoty cholesterolu v krvi*, abnormální počet bílých krvinek* <i>vzácné</i> : Deprese segmentu ST na elektrokardiogramu, inverze T vlny na elektrokardiogramu*, prodloužený QRS komplex na elektrokardiogramu, zvýšený plicní arteriální tlak*, snížená hodnota PO ₂ *, zvýšená hladina močoviny v moči*, abnormální počet neutrofilů, abnormální hodnoty alkalické fosfatázy v krvi*, abnormální hodnoty alkalické fosfatázy leukocytů, abnormální hodnoty volných mastných kyselin, abnormální hodnoty chloridů v krvi, glukóza v moči*, abnormální hodnoty triacylglycerolů v krvi*, přítomnost bílkoviny v moči*

* frekvence je založena na souhrnné analýze 42 studií (tj. studie provedené s placebem, s léčbou, bez léčby a to jak kontrolované, tak nekontrolované studie), ve kterých bylo 2 264 pacientů léčeno landiololem

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Ve studiích zaměřených na léčebný výsledek po uvedení přípravku na trh/v průzkumech zaměřených na použití landiololu byla frekvence hypotenze resp. bradykardie 0,8 % resp. 0,7 % (z 1 257 pacientů). Všechny případy hypotenze a bradykardie související s léčbou landiololem v popsáných studiích byly vyřešeny nebo se zlepšily bez podniknutí jakýchkoli opatření nebo v průběhu několika minut po přerušení podávání landiololu a/nebo nasazení další léčby.

Závažné nežádoucí účinky na základě klinických studií/průzkumů o používání po uvedení přípravku na trh: šok v důsledku nadměrné hypotenze byl u jednoho pacienta před operací zapojeného do klinické studie spojený s těžkým krvácením (situace byla vyřešena 10 minut poté, co byl vysazen landiolol, prostaglandin a isofluran). Srdeční zástava, úplná atrioventrikulární blokáda, sinusová zástava a těžká bradykardie, které byly hlášeny z klinických studií a ze sledování léčby landiololem po uvedení přípravku na trh, se vyskytly především u starších pacientů nebo u pacientů s hypertenzí nebo srdečními onemocněními jako komplikacemi.

Opatření, která mají být přijata, pokud se vyskytnou tyto specifické nežádoucí účinky, jsou popsána v bodě 4.2.

d. Další zvláštní skupiny pacientů

Ve studii LANDI-SEP u pacientů se sepsí zahrnovaly nežádoucí účinky související s landiololem hypotenzí (5 případů u 5 z 98 [5,1 %] pacientů), bradykardií (3 případy u 2 z 98 [2,0 %] pacientů) nebo snížení srdeční frekvence (1 případ u 1 z 98 [1,0 %] pacientů), kardiální dysfunkci (1 případ u 1 z 98 [1,0 %] pacientů), syndrom nízkého srdečního výdeje (1 případ u 1 z 98 [1,0 %] pacientů), zvýšení hladiny jaterních enzymů (1 případ u 1 z 98 [1,0 %] pacientů), zvýšení hladiny kyseliny mléčné v krvi (1 případ u 1 z 98 [1,0 %] pacientů) a polyurii (1 případ u 1 z 98 [1,0 %] pacientů).

K dispozici jsou pouze omezené údaje o bezpečnosti pro používání landiololu u starších pacientů. Nejasnosti týkající se bezpečnostního profilu landiololu je třeba zvážit, protože nežádoucí účinky by mohly vyplývat také z použití současně podávaných léčivých přípravků nebo z narkózy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování se mohou vyskytnout následující příznaky: Těžká hypotenze, těžká bradykardie, atrioventrikulární blokáda, srdeční nedostatečnost, kardiogenní šok, srdeční zástava, bronchospasmus, respirační nedostatečnost, ztráta vědomí až kóma, křeče, nauzea, zvracení, hypoglykemie, hyperkalemie.

V případě předávkování je nutné podávání landiololu okamžitě přerušit.

Doba potřebná pro vymizení příznaků po předávkování závisí na množství podaného landiololu. I když účinek landiololu na snížení srdeční frekvence po ukončení podávání rychle klesá, může to trvat i déle než 30 minut, jak je to patrné z přerušení jeho podávání na úrovni terapeutických dávek.

Může být nutné umělé dýchání. Na základě pozorovaných klinických účinků mají být zvážena následující obecná opatření:

- *Bradykardie*: intravenózně má být podáván atropin nebo jiný anticholinergní léčivý přípravek a pak má být podán stimulátor beta-1 (dobutamin, apod.) Pokud bradykardii nelze dostatečně léčit, může být nezbytné použít kardiostimulátor.
- *Bronchospasmus*: je třeba podat nebulizovaná beta-2 sympatomimetika. Pokud tato léčba není dostatečná, může být zváženo intravenózní podání beta-2 sympatomimetik nebo aminofylinu.
- *Symptomatická hypotenze*: intravenózně mají být podány tekutiny a/nebo presorické látky.
- *Kardiovaskulární deprese nebo srdeční šok*: mohou být podávána diuretika (v případě otoku plic) nebo sympatomimetika. Dávka sympatomimetik (v závislosti na příznacích, například dobutamin, dopamin, norepinefrin, epinefrin, atd.) závisí na terapeutickém účinku. V případě, že je nutná další léčba, intravenózně mohou být podány následující látky: atropin, inotropní farmaka, vápenaté ionty.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Beta-blokátory selektivní

ATC kód: C07AB14

Mechanismus účinku/farmakodynamické účinky

Landiolol je vysoce selektivní antagonist beta-1 receptorů (selektivita na blokádu beta-1 receptorů je 255krát vyšší než na blokádu beta-2 receptorů), který inhibuje pozitivní chronotropní účinek katecholaminů epinefrinu a norepinefrinu na srdce, kde se převážně nacházejí beta-1 receptory. Předpokládá se, že landiolol, stejně jako jiné beta-blokátory, snižuje sympatický účinek, což vede ke snížení srdeční frekvence, snížení spontánního vysílání vzruchů z ektopického fokusu, zpomaluje vedení a zvyšuje refrakterní periodu atrioventrikulárního uzlu. V klinických studiích landiolol kontroloval tachykardii ultra krátkodobě působícím účinkem s rychlým nástupem a odezníváním účinku a dále prokazoval antiischemické a kardioprotektivní účinky.

Klinická účinnost

Na základě údajů publikovaných ve 21 klinických studiích bylo léčeno landiololem 1 369 pacientů s perioperační nebo paroxysmální supraventrikulární tachyarytmií (SVT). Cílovým parametrem účinnosti bylo snížení srdeční frekvence a/nebo konverze na sinusový rytmus pro léčení sinusové tachykardie nebo SVT. Za účelem prevence perioperační fibrilace síní a za účelem léčby nebo prevence nežádoucích hemodynamických a dalších odpovědí na specifické podněty spojené s invazivními postupy bylo landiololem léčeno 3 039 pacientů. Hlavními parametry účinnosti v těchto studiích byla kontrola srdeční frekvence a krevního tlaku. U pacientů léčených landiololem bylo pozorováno významné snížení srdeční frekvence nebo prevence prudkého nárůstu srdeční frekvence.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rapibloc u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě nebo prevenci supraventrikulárních arytmií. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Údaje o léčbě supraventrikulárních tachyarytmií landiololem u dětí jsou omezené a jsou založeny na publikované literatuře. Kontinuální infuze v dávce 4 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti/min landiololu snížila srdeční frekvenci a vrátila normální sinusový rytmus u 3měsíčního kojence s pooperační junkční ektopickou tachykardií (JET).

Čtyři pacienti ve věku od 14 dnů do 2 let, u kterých se vyvinula perioperační JET, byli léčeni landiololem. U všech pacientů vedlo podání landiololu v dávce v rozmezí od 1,0 do 10,0 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti/min k úspěšné kontrole srdeční frekvence. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, jako je bradykardie, hypotenze nebo hypoglykemie.

V retrospektivní analýze bylo 12 pacientů ve věku od 4 dnů do 9 let s diagnózou pooperačních tachyarytmií léčených landiololem (průměrná udržovací dávka byla $6,8 \pm 0,9$ mikrogramů/kg tělesné hmotnosti/min) pro snížení srdeční frekvence nebo přechod na sinusový rytmus. Tachyarytmie byly převedeny na sinusový rytmus v 70,0 % případů a průměrná doba potřebná k dosažení snížení srdeční frekvence byla $2,3 \pm 0,5$ hodiny. Bradykardie byla pozorována u jednoho pacienta léčeného landiololem v dávce 10 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti/min.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Když se landiolol podává kontinuální intravenózní infuzí, koncentrace landiololu v krvi dosáhne hodnoty ustáleného stavu asi 15 minut po zahájení podávání. Ustáleného stavu může být dosaženo i rychleji (již do 2 až 5 minut) s režimy, které používají vyšší úvodní dávku infuze po dobu 1 minuty s následnou kontinuální infuzí s nižší dávkou.

Absorpce

U zdravých dobrovolníků byla průměrná maximální plazmatická koncentrace landiololu 0,294 mikrogramů/ml po podání jednorázové bolusové dávky landiololu 100 mikrogramů/kg. Příslušné ustálené hladiny v plazmě po 2 hodinách infuze 10, 20 a 40 mikrogramů/kg/min byly 0,2; 0,4 a 0,8 mikrogramů/ml v uvedeném pořadí.

Ve studii, která zahrnovala pacienty s fibrilací síní nebo flutterem síní, dostávala jedna skupina dávky 40 mikrogramů/kg/min po dobu až 190 minut bez zvyšování dávek, což vedlo k maximálním plazmatickým koncentracím v rozmezí od 0,52 do 1,77 mikrogramů/ml. Ve studijní skupině, která dostávala dávky zvyšující se až na 80 mikrogramů/kg/min po dobu 14 až 174 minut, byly pozorovány maximální plazmatické koncentrace v rozmezí od 1,51 do 3,33 mikrogramů/ml.

Vzhledem k molekulární charakteristice landiololu (nízká molekulová hmotnost přibližně 0,5 kDa a nízká schopnost vazby na proteiny) se neočekává významná reabsorpce aktivním transportem přes transportéry renálního vychytávání OAT1, OAT3 nebo OCT2.

Distribuce

Distribuční objem landiololu byl 0,3 l/kg – 0,4 l/kg po jednorázovém podání bolusové dávky 100–300 mikrogramů/kg nebo v ustáleném stavu během infuze landiololu 20–80 mikrogramů/kg/min. Landiolol má nízkou vazbu na proteiny (<10 %), která je závislá na dávce.

Biotransformace

Landiolol je metabolizován hydrolýzou esterové složky. *In vitro* a *in vivo* údaje nasvědčují tomu, že landiolol se metabolizuje především v plazmě pseudocholinesterázou a karboxylesterázou. Hydrolýza uvolňuje ketal (alkoholická složka), který se dále štěpí, čímž vzniká glycerol a aceton, a komponenta karboxylové kyseliny (metabolit M1), která následně prochází beta-oxidací za vzniku metabolitu M2 (substituované kyseliny benzoové). Účinek metabolitů landiololu M1 a M2 na blokování beta-1 receptorů je 1/200 nebo méně z výchozí sloučeniny, což znamená zanedbatelný vliv na farmakodynamiku, když se bere v úvahu maximální doporučená dávka landiololu a trvání infuze.

Ani landiolol, ani metabolity M1 a M2 nevykazovaly inhibiční účinky na metabolickou aktivitu různých molekulárních druhů cytochromu P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4) *in vitro*. Obsah cytochromu P450 nebyl u potkanů po opakovaném intravenózním podání landiololu ovlivněn. Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálním vlivu landiololu nebo jeho metabolitů na indukci CYP P450 nebo časově závislou inhibici.

Eliminace

U lidí je hlavní cestou vylučování landiololu moč. Po intravenózním podání se asi 75 % podané dávky (54,4 % jako metabolit M1 a 11,5 % jako metabolit M2) vyloučí v průběhu 4 hodin. Primární cestou vylučování/eliminace landiololu je vylučování/eliminace močí s mírou vyloučení landiololu a jeho hlavních metabolitů M1 a M2 močí >99 % během 24 hodin.

Celková tělesná clearance landiololu byla 66,1 ml/kg/min po jednorázovém podání landiololu v bolusové dávce 100 mikrogramů/kg a 57 ml/kg/min v ustáleném stavu po 20hodinové kontinuální infuzi landiololu v dávce 40 mikrogramů/kg/min.

Poločas eliminace landiololu byl 3,2 minuty po jednorázovém podání landiololu v bolusové dávce 100 mikrogramů/kg a 4,52 minut po 20hodinové kontinuální infuzi landiololu v dávce 40 mikrogramů/kg/min.

Linearita/nelinearita

Landiolol prokázal lineární farmakokinetický – farmakodynamický (koncentrace-účinek) vztah v celém rozsahu doporučených dávek.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Vliv funkce jater na farmakokinetické vlastnosti landiololu byl zkoumán u šesti pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (5 pacientů Child-Pugh třída A, jeden pacient Child-Pugh třída B, se střední hladinou cholinesterázy v plazmě -62 %) a u šesti zdravých dobrovolníků. Pacienti s poruchou funkce jater se vyznačují snížením distribučního objemu landiololu a zvýšením hladin landiololu v plazmě o 40 %. Eliminační poločas a eliminace léčiva se neliší od zdravých dospělých osob.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické vlastnosti u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly posuzovány.

Farmakokinetické charakteristiky landiololu byly studovány u pacientů (n = 7) se septickým šokem podstupujících renální substituční terapii. Podíl dialytické clearance k celkové clearance landiololu byl přibližně 2% a byl považován za zanedbatelný. U metabolitu landiololu M1 byl příspěvek dialytické clearance k celkové clearance přibližně 30%. Během 8 hodin studie nebyla pozorována žádná akumulace landiololu ani jeho metabolitu M1. Výsledky klinické studie naznačují, že při podávání landiololu pacientům podstupujícím renální substituční terapii nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Bělošská a asijská populace

Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetice landiololu mezi bělošskou a japonskou populací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podání, genotoxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Při klinicky relevantních rychlostech infuze a expozicích nevykazoval landiolol reprodukční a vývojovou toxicitu. Nejnížší identifikovaná NOAEL v embryofetální studii na potkanech byla 25 mg/kg/min, což je 100krát vyšší než maximální klinická rychlost infuze.

Po i.v. bolusovém podání landiololu kojícím potkanům v dávce 1 mg/kg byla pozorována exkrece do mateřského mléka, přičemž tyto hladiny v mléce překročily plazmatické koncentrace u matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)

Roztok hydroxidu sodného E 524 (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, za dobu a podmínky uchovávání přípravku před použitím odpovídá uživatel. Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml injekční lahvička z bezbarvého skla (třídy 1) s brombutylovou nebo chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička obsahuje prášek pro infuzní roztok obsahující 300 mg landiolol-hydrochloridu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rapibloc nesmí být podáván bez rekonstituce.

Návod k použití

Rekonstituuje 1 injekční lahvičku v 50 ml jednoho z následujících roztoků:

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

- Ringerův roztok
- Ringerův laktátový roztok

Bílý až téměř bílý prášek se úplně rozpustí po rekonstituci. Jemně promíchávejte, dokud nezískáte čirý roztok. Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat na přítomnost viditelných částic a změnu zabarvení. Použity mají být pouze čiré a bezbarvé roztoky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/487/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 6. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 2. 2024