

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rapibloc 20 mg/2 ml koncentrát pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 10 mg landiolol-hydrochloridu, což odpovídá 9,35 mg landiololu.

Jedna ampulka s 2 ml koncentrátu pro injekční roztok obsahuje 20 mg landiolol-hydrochloridu, což odpovídá 18,7 mg landiololu.

Po naředění (viz bod 6.6) je koncentrace roztoku 2 mg/ml landiolol-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem

Rapibloc koncentrát obsahuje 672 mg ethanolu (96%) v maximální jednotlivé dávce (vypočteno pro pacienta s tělesnou hmotností 70 kg). Viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro injekční roztok.

Čirý a bezbarvý až nažloutlý roztok bez viditelných částic.

Rapibloc koncentrát má pH 6,9 a osmolaritu 8,13 Osmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Landiolol je indikován k léčbě 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 musí být upraveno individuálně.

Podávejte intravenózní bolusovou injekci 0,1–0,3 mg/kg tělesné hmotnosti. Jako úvodní dávka se doporučuje 0,1–0,2 mg/kg tělesné hmotnosti. Bradykardický účinek může trvat 5 až 20 minut. V případě nedostatečné účinnosti zvyšte dávku na 0,2 nebo 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti.

Podání bolusové dávky se může opakovat v případě potřeby až do maximální denní dávky 100 mg na pacienta denně. Tato dávka může být rozdělena do 5–15 dávek za den (5×20 mg/subjekt/dávka, což odpovídá $5 \times 0,3$ mg/kg tělesné hmotnosti, až 15×7 mg/subjekt/dávka, což odpovídá $15 \times 0,1$ mg/kg tělesné hmotnosti).

Při delším podávání použijte infuzi landiololu připravenou z přípravku Rapibloc ve formě prášku pro infuzní roztok.

V případě nežádoucích účinků (viz bod 4.8) musí být další dávky přípravku Rapibloc koncentrát sníženy nebo nemají být podávány vůbec a pacienti mají dostat příslušnou lékařskou péči. U pacientů s nízkým systolickým krevním tlakem je při úpravě dávky nutná zvláštní opatrnost.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úprava dávky není nutná.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky není nutná (viz bod 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 nižší dávkou.

Rapibloc koncentrát obsahuje alkohol (viz body 2 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost landiololu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Rapibloc koncentrát obsahuje ethanol, a proto se nedoporučuje k použití u pediatrické populace (viz bod 4.4). Pro podávání této populaci může být vhodnější jiná léková forma (např. Rapibloc ve formě prášku pro infuzní roztok). V současnosti dostupné údaje týkající se této lékové formy jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Ampule přípravku Rapibloc koncentrátu jsou určeny pouze k jednorázovému použití. Léčivý přípravek se musí před podáním naředit (podrobné instrukce jsou uvedeny v bodě 6.6).

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

Landiolol musí být podáván intravenózně. Je nutné se vyvarovat podávání formou subkutánní nebo venózní perivaskulární nebo intraarteriální injekce. Aby se zabránilo riziku lokální toxicity, intravenózní landiolol má být injekčně podán přímo do velké centrální nebo periferní žíly s použitím jehly většího průměru nebo intravenózního katétru. Landiolol nesmí být podáván přes stejnou intravenózní infuzní linku jako jiné léky (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Závažná bradykardie (puls méně než 50 tepů za minutu)
- Sick sinus syndrom
- Závažné poruchy vodivosti atrioventrikulárního (AV) uzlu (bez kardiostimulátoru): AV blokáda 2. nebo 3. stupně
- Kardiogenní šok
- Závažná hypotenze
- Dekompenzované srdeční selhávání
- Plicní hypertenze
- Neléčený feochromocytom
- Akutní astmatický záchvat
- Závažná, nekontrolovaná metabolická acidóza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rapibloc koncentrát musí být před podáním naředěn (viz bod 6).

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem je hypotenze, která rychle vymizí po snížení dávky nebo vysazení.

Sledování

Rapibloc koncentrát je hyperosmolární a může způsobit riziko tromboflebitidy, místo vpichu musí být sledováno. Je třeba se vyhnout extravazaci, a pokud je detekována, musí být odpovídajícím způsobem ošetřena. V případě náhodného extravaskulárního vpichu musí být použito jiné místo vpichu.

U všech pacientů léčených landiololem se doporučuje průběžně monitorovat krevní tlak a EKG.

Syndrom preexcitace

U pacientů se syndromem preexcitace v kombinaci s fibrilací síní je třeba se vyhnout beta-blokátorům. 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 angína pectoris

Beta-blokátory mohou zvýšit počet a trvání anginózních záchvatů u pacientů s Prinzmetalovou (vazospastickou) anginou pectoris 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.

V případě městnavého srdečního selhání s sebou beta blokáda nese potenciální nebezpečí dalšího potlačení kontraktility srdečního svalu a vyvolání ještě závažnějšího selhání. Při první známce nebo příznaku hrozícího srdečního selhání se nemají podávat další dávky landiololu a pacientům musí být poskytnuta příslušná lékařská péče.

Srdeční selhání a hemodynamicky nestabilní pacienti

Použití landiololu ke kontrole komorové odpovědi u pacientů se supraventrikulárními arytmiemi se má provádět s opatrností, je-li pacient hemodynamicky nestabilní nebo užívá jiné léčivé přípravky, které zhoršují některý nebo všechny z následujících stavů: periferní rezistenci, plnění srdečních komor, kontraktilitu myokardu nebo šíření elektrického impulzu v myokardu.

Současné podávání landiololu s jinými léčivými přípravky

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

Pacienti s diabetem

Landiolol se má u diabetiků nebo v případě hypoglykémie používat se zvýšenou opatrností. Hypoglykémie je závažnější při užívání beta-blokátorů s nižší kardioselektivitou. Betablokátory mohou maskovat známky hypoglykémie, např. tachykardii. Nicméně závratě a pocení 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 M1 metabolit landiololu 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 terapii nahrazující funkci ledvin 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 titratibilitě landiolol může být s opatrností u těchto pacientů používán. Dávka landiololu se má opatrně upravit k dosažení co nejnižší účinné dávky. V případě bronchospazmu se nemají podávat další dávky landiololu, 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 krevního 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).

Rapibloc koncentrát obsahuje 672 mg ethanolu (96%) v maximální jednotlivé dávce (vypočteno pro pacienta s tělesnou hmotností 70 kg), což odpovídá méně než 17 ml piva nebo 7 ml vína na jednu dávku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) a méně než 1 mmol draslíku (39 mg) v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku a draslíku“.

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 úprava dávky landiololu a vhodné hemodynamické monitorování.

Antiarytmika

Podávání landiololu je třeba opatrně upravovat 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, 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 arytmie.

V případě, že intravaskulární objemový stav pacienta je nejistý nebo jsou současně s landiololem podávána antihypertenziva (včetně dalších 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 bradykardický účinek, s esterázovými substráty (např. suxamethonium-chlorid) nebo s inhibitory cholinesterázy (např. neostigmin), protože současné podávání může zesílit bradykardický účinek 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 antiflogistika (NSAID)

NSAID mohou snížit hypotenzní účinky beta-blokátorů.

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

Léčivé přípravky s antihypertenzním účinkem (včetně antidepressiv, antipsychotik atd.)

Současné podávání landiololu s tricyklickými antidepressivy, 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 třeba při užívání amisulpridu.

Kombinace landiololu s ganglioplegiky může zesílit 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.

Látky způsobující depleci 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 kardiovaskulární 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 adrenalinem 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

Jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání přípravku Rapibloc koncentrát u těhotných žen. V jediné placebem kontrolované klinické studii u 32 pacientek s plánovaným porodem císařským řezem zmírnilo podání landiololu v dávce 200 mikrogramů/kg v době navození anestezie hemodynamickou odpověď na tracheální intubaci. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. V Apgar skóre plodu po 1. a 5. minutě nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi pacientkami léčenými a neléčenými landiololem. Landiolol vzhledem ke své vysoké beta-1 selektivitě neovlivňoval 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.

Rapibloc koncentrát obsahuje alkohol (viz body 2 a 4.4).

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 kojene 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.

Rapibloc koncentrát obsahuje alkohol (viz body 2 a 4.4).

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 publikované literatuře 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 $< 1/100$), 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, epileptický 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 extrasystoly, ventrikulární extrasystoly
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 spazmy
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 hodnot transferázy, abnormální počet erytrocytů*, abnormální hodnoty hemoglobinu*, abnormální hodnoty hematokritu*, abnormální počet trombocytů*, abnormální hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi, abnormální hodnoty urey 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 leukocytů v krvi* <i>vzácné:</i> Deprese segmentu ST na EKG, inverze T vlny na EKG*, prodloužený QRS komplex na EKG, zvýšený plicní arteriální tlak*, snížená hodnota pO ₂ *, zvýšení urey v moči*, abnormální počet neutrofilů, abnormální hodnoty alkalické fosfatázy v krvi*, abnormální alkalická fosfatáza leukocytů, abnormální hodnoty volných mastných kyselin, abnormální hodnoty chloridu v krvi, glukóza v moči*, abnormální hladina triglyceridů v krvi*, přítomnost bílkoviny v moči*

* Četnost je stanovena na základě souhrnné analýzy 42 studií (tj. s placebem, aktivním komparátorem, bez kontrolní léčby a nekontrolovaných studií), ve kterých bylo landiololem léčeno 2 264 pacientů

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 popsaných 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 závažná bradykardie, se při léčbě landiololem 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. Jiné specifické skupiny pacientů

Ve studii LANDI-SEP u pacientů se sepsí měl landiolol tyto nežádoucí účinky: hypotenze (5 příhod z 98 [5,1 %] pacientů), bradykardie (3 případy z 98 [2 %] pacientů) a snížení srdeční frekvence (1 příhoda z 98 [1 %] pacientů), srdeční dysfunkce (1 příhoda z 98 [1 %] pacientů), syndrom nízkého srdečního výdeje (1 příhoda z 98 [1 %] pacientů), zvýšení hladiny jaterních enzymů (1 příhoda z 98 [1 %] pacientů), zvýšení hladiny kyseliny mléčné v krvi (1 příhoda z 98 [1 %] pacientů) a polyurie (1 příhoda z 98 [1 %] 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

V případě předávkování se nemají podávat další dávky landiololu.

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. Na základě pozorovaných klinických účinků mají být zvažena 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 zvaženo 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 z 21 publikovaných klinických studií bylo zjištěno, že landiololem bylo léčeno 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

Rapibloc koncentrát se nedoporučuje k použití u pediatrické populace (viz bod 4.2).

Údaje o léčbě supraventrikulárních tachyarytmií odlišnou lékovou formou landiololu (tj. prášek pro infuzní roztok) u dětí jsou omezené a jsou založeny na publikované literatuře. Kontinuální infuze v dávce 4 mikrogramy/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

Absorpce

Průměrné maximální plazmatické koncentrace landiololu byly 316 ng/ml, 847 ng/ml a 1 269 ng/ml, v uvedeném pořadí, po jednorázovém podání bolusové dávky 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg nebo 0,3 mg/kg u zdravých dobrovolníků v průběhu 15, 30 a 45 sekund. 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 landiololu. *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.

Ani výchozí látka 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 u zdravých dobrovolníků byla 66,1 ml/kg/min po jednorázovém podání landiololu v bolusové dávce 0,1 mg/kg, 57,3 ml/kg/min po podání 0,2 mg/kg a 54,1 ml/kg/min po podání 0,3 mg/kg.

Poločas eliminace landiololu byl 3,20–3,63 minuty po jednorázovém podání landiololu v bolusové dávce 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg nebo 0,3 mg/kg.

Linearita/nelinearita

Landiolol prokázal lineární vztah mezi dávkou a plazmatickou koncentrací 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 landiololu se neliší od zdravých dospělých osob.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyla posouzena. Farmakokinetické parametry landiololu byly hodnoceny u pacientů (n=7) se septickým šokem podstupujících renální substituční terapii. Podíl dialýzy na celkové clearance landiololu byl přibližně 2 % a byl považován za zanedbatelný. U metabolitu landiololu M1 přispěla dialýza k celkové clearance přibližně 30 %. Během doby studie (8 hodin) nebyla pozorována žádná akumulace landiololu a jeho metabolitu M1. Výsledky klinické studie naznačují, že při podávání landiololu pacientům podstupujícím terapii nahrazující funkci ledvin 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 a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Landiolol při klinicky relevantních rychlostech infuze a úrovních expozice nevykázal reprodukční ani vývojovou toxicitu. Nejnižší zjištěná hodnota NOAEL byla 25 mg/kg/min v embryo-fetální studii na potkanech, což je 100krát více než maximální rychlost infuze v klinické praxi.

Vylučování landiololu do mléka bylo pozorováno po podání i.v. bolusu 1 mg/kg landiololu potkanům v laktaci, přičemž hladiny v mléce překračovaly plazmatické koncentrace u matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex
Makrogol 300
Ethanol 96%
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Hydrogenfosforečnan sodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Voda pro injekci

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

18 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po naředění 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 před použitím odpovídá uživatel. Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

3 ml ampulka z bezbarvého skla (třída 1) obsahující 2 ml koncentrátu pro injekční roztok.

Balení obsahuje pět ampulek v jedné krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rapibloc koncentrát nesmí být podáván bez naředění.

Pouze k jednorázovému použití.

Návod k použití

Roztok 2 mg/ml připravte naředěním 2 ml koncentrátu s 8 ml jednoho z následujících roztoků:

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

Údaje o pH a osmolalitě roztoku landiololu připraveného k podání:

Landiolol-hydrochlorid 20 mg/2 ml koncentrát naředěný s	pH	Osmolalita [Osmol/kg]
	Naředěný roztok (bez viditelných částic)	
Roztok NaCl 9 mg/ml (0,9%)	6,3	1,896
Roztok glukózy 50 mg/ml (5%)	6,4	1,918
Ringerův roztok	6,3	1,799
Ringerův laktátový roztok	6,4	1,802

Naředěný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat na přítomnost viditelných částic a změnu zbarvení. Použity mohou 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

58/486/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 6. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 10. 2025