

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapibloc 20 mg/2 ml injektiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg landiololihydrokloridia, mikä vastaa 9,35 mg:aa landiololia.

Yksi 2 ml:n ampulli injektiokonsentraattia liuosta varten sisältää 20 mg landiololihydrokloridia, mikä vastaa 18,7 mg:aa landiololia.

Laimentamisen (ks. kohta 6.6) jälkeen liuoksen landiololihydrokloridipitoisuus on 2 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Rapibloc-konsentraatti sisältää 672 mg etanolia (96 %) enimmäiskerta-annosta kohden (laskettu 70 kg painavalle potilaalle). Ks. kohta 4.4.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) ja alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per ampulli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton” ja ”kaliumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas ja väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Rapibloc-konsentraatin pH on 6,9 ja osmolaalisuus 8,13 Osm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Supraventrikulaarisen takykardian hoitoon sekä nopean sydämen kammiovasteen hillintään potilailla, joilla on eteisvärinä tai eteislepatus perioperatiivisesti, postoperatiivisesti tai muissa tilanteissa, joissa tarvitaan lyhytaikaista kammiovasteen hillintää lyhytvaikutteisella lääkkeellä.
- Ei-kompensatoriseen sinustakykardiaan tilanteissa, joissa lääkärin arvion mukaan sydämen nopealyöntisyys vaatii erityistoimenpiteitä.
- Landiololia ei ole tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Landiololi on tarkoitettu annettavaksi laskimoon, ja potilasta on valvottava annon aikana. Landiololia saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on asianmukainen pätevyys. Landiololin annostus on sovitettava yksilöllisesti.

Bolusinjektiona annetaan 0,1–0,3 mg/kg. Aloitusannokseksi suositellaan 0,1–0,2 mg/kg. Bradykardinen vaikutus voi kestää 5–20 minuuttia. Jos vaikutus on riittämätön, annosta suurennetaan tasolle 0,2–0,3 mg/kg.

Bolusinjektio voidaan tarvittaessa toistaa niin, että enimmäisvuorokausiannos on 100 mg/potilas/vrk. Enimmäisvuorokausiannos voidaan jakaa 5–15 annokseen (annosten lukumäärä 5×20 mg/annos, mikä vastaa annostusta $5 \times 0,3$ mg/potilas/kg, tai enintään 15×7 mg /annos, mikä vastaa annostusta $15 \times 0,1$ mg/potilas/kg).

Pidempikestoinen anto toteutetaan landiololi-infuusiolla, jonka valmistukseen käytetään Rapibloc infuusiokuiva-ainetta liuosta varten.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), landiololin annoksia vähennetään tai uusia annoksia ei anneta, ja potilaalle annetaan tarvittaessa asianmukaista lääkehoitoa. Jos potilaan systolinen verenpaine on matala, on noudatettava erityistä varovaisuutta annosta sovitettaessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähän tietoa (ks. kohta 5.2). Annotus on määritettävä tarkkaan, ja hoito suositellaan aloitettavaksi pienemmällä annoksella, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (mikä tahansa vaikeusaste).

Rapibloc-konsentraatti sisältää alkoholia (ks. kohdat 2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Landiololin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rapibloc-konsentraatti sisältää etanolia, joten sitä ei suositella käytettäväksi pediatrisille potilaille (ks. kohta 4.4). Tälle potilasryhmälle voi sopia paremmin toinen lääkemuoto (Rapibloc infuusiokuiva-aine, liuosta varten). Tästä lääke muodosta saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Rapibloc-konsentraattipullit on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Lääkevalmiste on laimennettava ennen antoa (ks. ohjeet kohdasta 6.6).

Landiololia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Landiololi on annettava laskimoon. Injektion pistämistä ihon alle, verisuonta ympäröivään kudokseen tai valtimoon on vältettävä. Paikallisen toksisuuden riskin vähentämiseksi laskimoon annettava landiololi annetaan suoraan keskuslaskimoon tai suureen ääreislaskimoon paksun neulan tai laskimokatettrin

kautta Landiololia ei saa antaa saman infuusiolinjan kautta muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea bradykardia (alle 50 lyöntiä minuutissa).
- Sairas sinus -oireyhtymä.
- Vaikea eteiskammiosolmukkeen johtumishäiriö (ilman tahdistinta): II tai III asteen eteiskammiokatkos.
- Sydänperäinen sokki.
- Vaikea hypotensio.
- Kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta.
- Keuhkoverenpainetauti.
- Hoitamaton feokromosytooma.
- Akuutti astmakohtaus.
- Vaikea metabolinen asidoosi, jota ei voida korjata.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rapibloc-konsentraatti on laimennettava ennen käyttöä.

Rapibloc-konsentraatti on hyperosmolaarinen ja voi aiheuttaa laskimotukkotulehduksen riskin. Pistoskohtaa on seurattava. Antoa suonen ulkopuolelle on vältettävä; jos valmistetta joutuu suonen ulkopuolelle, on annettava asianmukaista hoitoa. Jos injektio on annettu vahingossa suonen ulkopuolelle, on käytettävä toista injektiokohtaa.

Landiololin käytössä diabetespotilaille ja hypoglykemian yhteydessä on noudatettava varovaisuutta. Hypoglykemia on vaikea-asteisempi vähemmän kardioselektiivisiä beetasalpaajia käytettäessä. Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian varhaisia oireita, kuten takykardiaa. Ne voivat kuitenkin olla peittämättä huimausta ja hikoilua.

Yleisin havaittu haittavaikutus on liiallinen verenpaineen lasku, joka voidaan hoitaa pienentämällä annosta nopeasti tai keskeyttämällä valmisteeseen käyttöä.

Jatkuvaa verenpaineen ja EKG:n seurantaa suositellaan kaikille landiololihoitoa saaville potilaille.

Beetasalpaajien käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on pre-eksitaatio-oireyhtymä ja eteisvärinä. Näillä potilailla eteis-kammiosolmukkeen beetasalpaus voi lisätä johtumista oikoradan kautta ja laukaista kammiovärinän.

Koska beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus johtumisaikaan, niitä saa määrätä vain varoen potilaille, joilla on I asteen eteis-kammiokatkos (ks. myös kohta 4.3).

Landiololin samanaikaista käyttöä verapamiilin tai diltiatseemin kanssa ei suositella, jos potilaalla on eteis-kammiojohtumishäiriö (ks. myös kohta 4.5).

Beetasalpaajat saattavat lisätä rintakipukohtauksia ja pidentää kohtausten kestoa potilailla, joilla on Prinzmetalin angina, alfa-reseptorivälitteisen sepelvaltimoiden vasokonstriktion takia. Epäselektiivisiä beetasalpaajia ei saa antaa näille potilaille, ja β_1 -selektiivisiä salpaajia ei saa antaa vain suurta varovaisuutta noudattaen.

Kongestiivisessä sydämen vajaatoiminnassa beetasalpaajat saattavat heikentää sydänlihaksen supistumisvireyttä sekä edistää vajaatoiminnan pahenemista. Sydämen vajaatoiminnan ensimmäisten oireiden ilmaantuessa uusia landiololiannoksia ei saa antaa ja potilaalle on annettava asianmukaista lääkettä.

Landiololin käytössä kammiovasteen hillintään potilaille, joilla on supraventrikulaarisia rytmihäiriöitä, on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan hemodynamiikka on heikentynyt tai jos potilas käyttää muita lääkevalmisteita, jotka vaikuttavat alentavasti mihinkään seuraavista: perifeerinen vastus, sydänlihaksen (myocardiumin) täyttö, sydänlihaksen supistumisvireys tai sähköisen impulssin eteneminen sydänlihaksessa.

Landiololin päämetaboliitti erittyy munuaisten kautta, ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kertyminen elimistöön on todennäköistä. Vaikkakaan tällä metabolitilla ei ole beetasalpaavaa vaikutusta edes annoksilla, jotka ovat 200-kertaisia kanta-aineen annokseen verrattuna, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Jos potilaalla on feokromosytooma, landiololia on käytettävä varoen ja vasta kun potilas on ensin saanut alfasalpaajahoitoa (ks. myös kohta 4.3).

Bronkospastista sairautta sairastavien potilaiden ei yleensä pidä käyttää beetasalpaajia. Landiololin hyvän suhteellisen β_1 -selektiivisyyden ja annoksen säädettävyyden vuoksi sitä voidaan antaa varoen bronkospastista sairautta sairastaville potilaille. Landiololin annos on sovittava huolellisesti pienimpään tehokkaaseen annokseen. Bronkospasmin ilmaantuessa uusia landiololiannoksia ei saa antaa ja tarvittaessa on annettava β_2 -agonistia. Jos potilas jo käyttää β_2 -agonistia, sen annos voi olla tarpeen arvioida uudelleen.

Jos potilaalla on perifeerisiä verenkiertohäiriöitä (Raynaud'n tauti tai oireyhtymä, katkokävely), beetasalpaajia on annettava hyvin varovasti, koska oireet saattavat pahentua.

Beetasalpaajat saattavat sekä lisätä herkkyyttä allergeeneille että vaikeuttaa allergisia reaktioita. Beetasalpaajia käyttävillä potilailla ei ehkä ilmene vastetta tavanomaisiin anafylaktisten reaktioiden hoitoon käytettyihin adrenaliiniannoksiin (ks. myös 4.5).

Rapibloc-konsentraatti sisältää 672 mg etanolia (96 %) enimmäiskerta-annosta kohden (laskettu 70 kg painavalle potilaalle), mikä vastaa alle 17 ml:aa olutta tai 7 ml:aa viiniä per annos.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kalsiumkanavan salpaajat, kuten dihydropyridiinijohdokset (esim. nifedipiini) voivat suurentaa hypotension riskiä. Jos potilaan sydämen toiminta on heikentynyt, samanaikainen beetasalpaajahoito saattaa johtaa sydämen vajaatoimintaan. Landiololiannoksen huolellista sovittamista ja asianmukaista hemodynaamista seuranta suositellaan.

Landiololiannos on sovittava varoen, kun landiololia käytetään samanaikaisesti verapamiilin, diltiatseemin, luokan I rytmihäiriölääkkeiden, amiodaronin tai digitaalisvalmisteiden kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi vaimentaa sydämen toimintaa liikaa ja/tai aiheuttaa eteis-kammiojohtumisen poikkeavuuksia.

Landiololia ei saa käyttää samanaikaisesti verapamiilin tai diltiatseemin kanssa, jos potilaalla on eteiskammiojohtumisen poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Landiololin käyttö insuliinin tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa saattaa voimistaa niiden verensokeria alentavaa vaikutusta. Verensokeripitoisuuksia on seurattava, kun näitä valmisteita

käytetään samanaikaisesti, koska beeta-adrenerginen salpaus voi peittää hypoglykemian oireet, kuten takykardian.

Anestesia lääkkeet

Beetasalpaajan käytön jatkaminen anestesian induktion, intubaation ja anestesian lopettamisen aikana vähentää rytmihäiriöiden riskiä.

Tilanteissa, joissa potilaan nestetilavuudesta ei ole varmaa tietoa tai potilas saa samanaikaisesti hypertensiolääkkeitä, refleksitakykardia voi vaimentua ja verenpaineen laskun riski suurentua. Anestesia lääkeä on kerrottava, jos potilas saa jotakin toista beetasalpaajaa landiololin lisäksi.

Landiololin käyttö saattaa lisätä inhaloitavien anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tarvittaessa jommankumman valmisteen annostusta voidaan muuttaa, jotta halutunlainen hemodynaamikka säilyttäisiin.

Landiololin annostitruuksessa on noudatettava varovaisuutta, kun landiololia käytetään samanaikaisesti sellaisten anestesia-aineiden kanssa, joilla on bradykardisia vaikutuksia, tai esteraasin substraattien (esim. suksametoniumkloridin) tai koliiniesteraasin estäjien (esim. neostigmiinin) kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi voimistaa bradykardista vaikutusta tai pidentää landiololin vaikutuksen kestoa. Ihmisen plasmalla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että suksametonin samanaikainen käyttö saattoi suurentaa landiololihydrokloridin maksimipitoisuutta veressä noin 20 %. Antagonistinen inhibiio saattaa myös pidentää suksametoniumkloridin aiheuttaman neuromuskulaarisen salpauksen kestoa.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Landiololin käyttö yhdessä gangliosalpaajien kanssa saattaa voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

On noudatettava erityistä varovaisuutta, jos beetasalpaajia käytetään samanaikaisesti floktafeniinin tai amisulpridin kanssa

Samanaikainen käyttö trisyklisten masennuslääkkeiden, barbituraattien, fenotiatsiinien tai muiden verenpainelääkkeiden kanssa saattaa voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta. Landiololin annos on sovittava huolellisesti yllättävän verenpaineen laskun välttämiseksi.

Landiololin vaikutus voi kumoutua, jos samanaikaisesti käytetään sympatomimeettejä, joilla on beeta-adrenergisiä vaikutuksia. Voi olla tarpeen muuttaa jommankumman valmisteen annosta potilaan vasteen mukaisesti tai harkita vaihtoehdoisen lääkkeen käyttöä.

Katekoliamiinivarastoja tyhjentävillä lääkkeillä tai sympatomimeettistä tonusta vaimentavilla lääkkeillä (kuten reserpiinillä, klonidiinilla ja deksmedetomidinilla) voi olla additiivinen vaikutus, kun niitä käytetään samanaikaisesti landiololin kanssa. Potilaita, joita hoidetaan samanaikaisesti näillä lääkkeillä, on seurattava tarkasti hypotension ja voimakkaan bradykardian varalta.

Klonidiinin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö lisää rebound-hypertension riskiä. Vaikkakaan rebound-hypertensiota ei havaittu 24 tunnin kuluessa landiololin annosta, vaikutusta ei voida sulkea pois käytettäessä landiololia samanaikaisesti klonidiinin kanssa.

Muiden lääkevalmisteiden aiheuttamien anafylaktiset reaktiot voivat olla tavallista vakavampia beetasalpaajia käyttävillä potilailla. Nämä potilaat eivät ehkä reagoi tavanomaisiin adrenaliiniannoksiin, mutta glukagonin anto injektiona laskimoon on tehokasta (ks. myös kohta 4.4).

Hepariinin anto laskimoon landiololi-infuusion aikana sydän- ja verisuonikirurgisen toimenpiteen yhteydessä suurensi landiololin pitoisuutta plasmassa 50 %, alensi verenpainetta ja pidensi landiololin verenkiertoaika. Sykearvot eivät muuttuneet.

Landiololin M1- ja M2-metaboliittien mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta. Metaboliittien farmakodynaamisia vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Ei tiedetä, ovatko farmakokineettiset ja farmakodynaamiset yhteisvaikutukset pediatriassa potilailla samanlaisia kuin aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Rapibloc-konsentraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Landiololin käyttöä raskauden aikana suositellaan varotoimena välttämään.

Beetasalpaajien farmakologisen vaikutuksen takia raskauden loppuvaiheissa on otettava huomioon sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvat haittavaikutukset (etenkin hypoglykemia, hypotensio ja bradykardia).

Jos landiololihoitoa pidetään välttämättömänä, on seurattava uteroplasmantaalista verenkiertoa ja sikiön kasvua. Vastasyntynyttä on seurattava tarkkaan.

Rapibloc-konsentraatti sisältää alkoholia (ks. kohdat 2 ja 4.4.).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö landiololi tai erittyvätkö sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet landiololin erittyvän rintamaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko landiololihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Rapibloc-konsentraatti sisältää alkoholia (ks. kohdat 2 ja 4.4.).

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa landiololin ei ole osoitettu vaikuttavan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Landiololilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista (1 569 potilasta) ja markkinoille tulon jälkeen tehdyistä hoitotulosta selvittävistä tutkimuksista ja käyttäjä tutkimuksista (1 257 potilasta) julkaistussa kirjallisuudessa yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat hypotensio ja bradykardia (≥ 1 , < 10 %).

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

b. Haittavaikutustaulukko

Infektiot	<i>melko harvinainen</i> : keuhkokuume <i>harvinainen</i> : välikarsinatulehdus
Veri ja imukudos	<i>harvinainen</i> : trombosytopenia, verihiutaleiden häiriö
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>melko harvinainen</i> : hyponatremia <i>harvinainen</i> : hyperglykemia
Hermosto	<i>melko harvinainen</i> : aivoiskemia, päänsärky <i>harvinainen</i> : aivoinfarkti, aivoverisuonitapahtuma, kouristuskohtaus
Sydän	<i>yleinen</i> : bradykardia <i>melko harvinainen</i> : sydänpysähdys, sinus pysähdys, takykardia <i>harvinainen</i> : sydäninfarkti, kammiotakykardia, eteisvärinä, matalan minuuttivirtauksen oireyhtymä (low cardiac output syndrome), eteis-kammiokatkos, oikeanpuoleinen haarakatkos, supraventrikulaariset lisälyönnit, ventrikulaariset lisälyönnit
Verisuonisto	<i>yleinen</i> : hypotensio <i>melko harvinainen</i> : hypertensio <i>harvinainen</i> : sokki, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>melko harvinainen</i> : Keuhkopöhö <i>harvinainen</i> : astma, hengitysvaikeudet, hengityselinsairaus, bronkospasmi, dyspnea, hypoksia
Ruoansulatuselimistö	<i>melko harvinainen</i> : oksentelu, pahoinvointi <i>harvinainen</i> : vatsavaivat, erite suusta, pahanhajuinen hengitys
Maksa ja sappi	<i>melko harvinainen</i> : maksan toimintahäiriöt <i>harvinainen</i> : hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	<i>harvinainen</i> : eryteema, kylmä hiki
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>harvinainen</i> : Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	<i>harvinainen</i> : munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisvaurio, oliguria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>harvinainen</i> : kuume, vilunväristykset epä mukava tunne rinnassa, pistoskohdan kipu tuntematon: pistoskohdan kipu, pistoskohdan reaktiot, paineen tunne
Tutkimukset	<i>yleinen</i> : alentunut verenpaine <i>melko harvinainen</i> : sydänsähkökäyrässä todettava ST-välin vajoama, poikkeava sydämen minuutti-indeksi, poikkeava ALAT-arvo, poikkeava ASAT-arvo, poikkeava veren bilirubiini, veren valkosolujen poikkeava määrä, veren punasolujen poikkeava määrä, poikkeava hemoglobiiniarvo, poikkeava hematokriittiarvo, verihiutaleiden poikkeava määrä, veren poikkeava laktaattidehydrogenaasipitoisuus, veren poikkeava ureapitoisuus, veren kreatiinipitoisuuden nousu, poikkeava veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, poikkeava kokonaisproteiiniarvo, poikkeava veren albumiiniarvo, poikkeava veren natriumpitoisuus, poikkeava veren kolesteroli, poikkeavat veren triglyseridit, proteiinia virtsassa <i>harvinainen</i> : verenpaineen nousu, sydänsähkökäyrässä näkyvä T-aallon inversio, QRS-kompleksin piteneminen sydänsähkökäyrässä, sydämen syketiheyden hidastuminen, kohonnut keuhkoalTIMOPaine, alentunut happiosapaine, poikkeava neutrofiilimäärä, poikkeava veren alkalinen

	fosfataasi, leukosyyttien alkalinen fosfataasi, poikkeavat vapaiden rasvahappojen pitoisuudet, poikkeava veren kloridipitoisuus, sokeria virtsassa
--	--

c. *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

Yleisimmät landiololihoitoa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat hypotensio ja bradykardia (ks. myös kohta 4.2). Hypotensiota havaittiin 8,5 %:lla 948 potilaasta, jotka saivat landiololia kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (vs. 2,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, 8,5 %:lla aktiivista vertailuhoitoa saaneista potilaista ja 5,7 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet hoitoa), ja 8,6 %:lla 581 potilaasta, jotka saivat landiololia kontrolloimattomissa tutkimuksissa. Bradykardiaa havaittiin 2,1 %:lla 948 potilaasta, jotka saivat landiololia kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (vs. 0 % lumelääkettä saaneista potilaista, 2,5 % vertailuhoitoa saaneista potilaista ja 2,4 % potilaista, jotka eivät saaneet hoitoa) ja 0,5 %:lla 581 potilaasta, jotka saivat landiololia kontrolloimattomissa tutkimuksissa. Landiololin markkinoille tulon jälkeen tehdyissä hoitotulosta selvittävisissä tutkimuksissa ja käyttäjätutkimuksissa hypotension esiintyvyys oli 0,8 % ja bradykardian esiintyvyys 0,7 % (1 257 potilaasta). Kuvatuissa tutkimuksissa landiololihoitoon liittyvä hypotensio ja bradykardia hävisi tai väheni kaikissa tapauksissa ilman toimenpiteitä tai joidenkin minuuttien kuluessa landiololihoitoon ja/tai lisähoidon keskeyttämisen jälkeen.

Kliinisistä tutkimuksista / markkinoille tulon jälkeisistä käyttötutkimuksista raportoidut haittatapahtumat: Verenpaineen liiallisen laskun aiheuttama sokki raportoitiin yhdellä perioperatiiviseen kliiniseen tutkimukseen osallistuneella potilaalla, jolla oli runsasta verenvuotoa (tapahtuma korjautui 10 minuutin kuluttua landiololin, prostaglandiinin ja isofluraanin annon lopettamisen jälkeen). Sydänpysähdyksiä, täydellisiä eteis-kammiokatkoksia, sinuspsähdyksiä ja vaikeaa bradykardiaa ilmeni pääasiassa iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla oli komplikaationa verenpainetauti tai sydäntauti.

Näiden haittavaikutusten ilmetessä tehtävät toimet on kuvattu kohdassa 4.2.

Laboratoriokokeiden tulokset: Poikkeavia muutoksia laboratoriokokeiden arvoissa raportoitiin paitsi haittavaikutusten yhteydessä, myös erikseen. Kontrolloiduissa tutkimuksissa poikkeavia ALAT-, ASAT- tai bilirubiiniarvoja raportoitiin 5 %:lla landiololia saaneista potilaista (n = 241) ja 7 %:lla vertailuryhmän potilaista (n = 243). Laboratoriokokeiden tulosten muutosten kokonaisesiintyvyys näissä tutkimuksissa oli 8,7 % landiololihoitoa saaneilla potilailla ja 13,6 % vertailuryhmässä. Laboratoriokokeiden arvojen muutokset korjautuivat tai vähenivät, eikä niiden katsottu olevan kliinisesti merkitseviä.

Landiololin käytöstä iäkkäille potilaalle on vain vähän turvallisuustietoja. Landiololin turvallisuusprofiiliin liittyvät epävarmuustekijät on otettava huomioon, sillä haittavaikutukset voivat liittyä myös muiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön tai anestesiaan.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Seuraavia oireita voi ilmetä yliannostustapauksissa: vaikea hypotensio, vaikea bradykardia, eteiskammiokatkos, sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki, sydänpysähdys, bronkospasmit, hengitysvajaus, tajunnanmenetys tai kooma, kouristukset, pahoinvointi, oksentelu, hypoglykemia ja hyperkalemia.

Yliannostustapauksessa ei saa antaa uusia landiololiannoksia.

Oireiden häviämiseen kuluva aika yliannostuksen jälkeen riippuu annetun landiololin määrästä. Landiololin syketiheyttä hidastava vaikutus heikkenee nopeasti lääkkeen annon lopettamisen jälkeen. Se saattaa kuitenkin kestää pidempään kuin terapeuttisten annosten käytön lopettamisen yhteydessä todettu 30 minuuttia.

Havaittujen kliinisten vaikutusten perusteella seuraavia yleisiä tukitoimenpiteitä on myös harkittava:

- *Bradykardia*: Atropiinin tai jonkin muun antikolinergisen lääkkeen anto laskimoon, minkä jälkeen annetaan β_1 -stimulanttia (dobutamiini tms.). Jos riittävää hoitotulosta ei saavuteta, tahdistin saattaa olla välttämätön
- *Bronkospasmi*: Jos potilas saa bronkospasmin, on annettava β_2 -sympatomimeettia sumutteena. Jos riittävää hoitotulosta ei saavuteta, voidaan harkita suonensisäistä β_2 -sympatomimeettia tai aminofylliiniä.
- *Oireileva hypotensio*: Nesteitä ja/tai vasopressoria on annettava suonensisäisesti.
- *Kardiovaskulaarinen lama tai sydänperäinen sokki*: Diureetteja (jos potilaalla on keuhkopöhö) tai sympatomimeetteja voidaan antaa. Sympatomimeetin (oireiden mukaan: esim. dobutamiini, dopamiini, noradrenaliini, adrenaliini) annos riippuu terapeuttisesta vasteesta. Jos muita lisähoitoja tarvitaan, seuraavia lääkkeitä voidaan antaa suonensisäisesti: atropiini, inotropiset lääkkeet, kalsium.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat
ATC-koodi: C07AB14

Vaikutusmekanismi / farmakodynaamiset vaikutukset

Landiololi on hyvin selektiivinen β_1 -adrenoreseptorin antagonisti (selektiivisyys β_1 -reseptorin salpaukseen on 255-kertainen β_2 -reseptorin salpaukseen verrattuna), joka estää katekoliamiinien (adrenaliinin ja noradrenaliinin) positiivisia kronotrooppisia sydämeen kohdistuvia vaikutuksia. β_1 -reseptorit sijaitsevat pääasiassa sydämessä. Muiden beetasalpaajien tavoin landiololin oletetaan vaimentavan sympaattista aktiivisuutta ja hidastavan siten sydämen syketiheyttä, vähentävän ektooppisten tahdistusalueiden spontaania laukeamista, hidastavan johtumista ja lisäävän eteiskammiosolmukkeen refraktaariaikaa. Landiololilla ei ole solukalvoa stabiloivaa vaikutusta tai osittaista agonistivaikutusta *in vitro*. Prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa landiololilla oli äärimmäisen lyhytaikainen takykardiaa kontrolloiva vaikutus, joka alkoi ja päättyi nopeasti, ja landiololilla oli myös anti-iskeemisiä ja sydäntä suojaavia vaikutuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Julkaistuista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella landiololia on annettu 991 potilaalle, joilla oli perioperatiivisia tai paroksysmaalisia supraventrikulaarisia takyarytmioita. Tehon päätetapahtumaksi määritettiin sydämen syketiheyden hidastuminen ja/tai rytmin kääntäminen sinusrytmiin sinustakykardian tai supraventrikulaarisen takyarytmian hoidossa. Landiololihoitoa annettiin 3 039 potilaalle perioperatiivisen eteisvärinän estoon sekä haitallisten hemodynaamisten vasteiden ja

muiden, invasiivisiin toimenpiteisiin liittyvien ärsykkeiden aikaansaamien vasteiden estoon ja hoitoon. Sydämen syketiheyden ja verenpaineen hallinta oli tutkimusten pääasiallinen tehon parametri. Landiololia saaneilla potilailla havaittiin syketiheyden merkitsevä hidastuminen tai sykepiikkien esto. Kliinisistä tutkimuksista on saatavissa turvallisuustietoja 1 569 potilaasta (ks. kohta 4.8). Kontrolloiduissa tutkimuksissa haittavaikutuksia ilmeni 12 %:lla landiololia saaneista potilaista (vs. 5,8 %:lla lumevalmistetta saaneista potilaista, 20,5 %:lla aktiivista vertailuhoitoa saaneista potilaista ja 6,1 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet hoitoa). Kontrolloimattomissa tutkimuksissa haittavaikutusten esiintyvyys landiololia saaneilla potilailla oli 16 %. Markkinoille tulon jälkeen tehdyissä hoitotulosta selvittämissä tutkimuksissa ja käyttäjätutkimuksissa landiololia annettiin 1 257 potilaalle, joilla oli peri- tai postoperatiivinen supraventrikulaarinen takyarytmia (eteisvärinä mukaan lukien). Haittavaikutusten esiintyvyys oli 8,0 %.

Pediatriset potilaat

Rapibloc-konsentraattia ei suositella käytettäväksi pediatrisille potilaille (ks. kohta 4.2).

Tietoa landiololin toisen lääkemuodon (infuusiokuiva-aine liuosta varten) käytöstä lasten supraventrikulaaristen takyarytmioiden hoitoon on vähän, ja se perustuu julkaistuun kirjallisuuteen. Kun landiololia annettiin jatkuvana infuusiona nopeudella 4 mikrog/kg/min kolmen kuukauden ikäiselle lapselle, jolla oli postoperatiivinen junktionaalinen ektooppinen takykardia, sydämen syketiheys hidastui ja normaali sinusrytmi palautui.

Landiololia annettiin neljälle potilaalle, jotka olivat iältään 14 vuorokaudesta 2 vuoteen ja joille kehittyi junktionaalinen ektooppinen takykardia perioperatiivisesti. Kaikilla potilailla syketiheys saatiin onnistuneesti hallintaan landiololilla, kun antonopeus oli 1,0–10,0 mikrog/kg/min. Haittavaikutuksia, kuten bradykardiaa, hypotensiota tai hypoglykemiaa, ei ilmennyt.

Retrospektiivisessä analyysissä 12 potilaalle, jotka olivat iältään 4 vuorokaudesta 5 vuoteen, annettiin landiololia (keskimääräinen ylläpitoannos oli $6,8 \pm 0,9$ mikrog/kg/min) sydämen syketiheyden hidastamiseen tai rytmin kääntämiseksi sinusrytmiin. Takyarytmiat käännettiin onnistuneesti sinusrytmiin 70,0 %:ssa tapauksista, ja keskimääräinen aika sydämen syketiheyden hidastamiseen oli $2,3 \pm 0,5$ tuntia. Bradykardiaa havaittiin yhdellä potilaalla, joka sai landiololia annoksella 10 mikrog/kg/min.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla landiololin huippupitoisuus plasmassa yhden 15 sekunnin aikana annetun bolusannoksen 0,1 mg/kg jälkeen oli 316 ng/ml, yhden 30 sekunnin aikana annetun bolusannoksen 0,2 mg/kg jälkeen 847 ng/ml ja yhden 45 sekunnin aikana annetun bolusannoksen 0,3 mg/kg jälkeen 1269 ng/ml. Landiololin molekulaaristen ominaisuuksien (pieni, noin 0,5 kDa:n molekyylipaino ja vähäinen sitoutuminen proteiineihin) takia merkittävää takaisimeytymistä aktiivisen kuljetusmekanismin kautta lääkeainetta munuaisiin kuljettavien kuljettajaproteiinien OAT1, OAT3 tai OCT2 välityksellä ei oletettavasti tapahdu.

Jakautuminen

Yhden bolusannoksen 100–300 mikrog/kg jälkeen tai vakaassa tilassa landiololi-infuusion 20–80 mikrog/kg/min aikana landiololin jakautumistilavuus oli 0,3–0,4 l/kg.

Landiololin sitoutuminen proteiineihin on vähäistä (< 10 %) ja annosriippuvaista.

Biotransformaatio

Landiololi metaboloituu esteriosan hydrolyysin kautta. *In vitro*- ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että landiololi metaboloituu pääasiassa plasmassa pseudokoliiniesteraasien ja karboksyyliesteraasien välityksellä. Hydrolyysissä vapautuu ketaalia (alkoholikomponentti), joka jakautuu edelleen glyseroliksi ja asetoniiksi sekä karboksyylihappokomponentiksi (M1-metaboliitti), joka käy läpi beetaoksidation ja muodostaa M2-metaboliittia (substituoitu bentsoehappo). Landiololin M1- ja M2-metaboliittien β_1 -adrenoreseptoria estävä vaikutus on enintään 1/200 kanta-aineen vaikutuksesta, mikä osoittaa

merkityksettömän pientä vaikutusta farmakodynamiikkaan, kun otetaan huomioon landiololin suositeltu enimmäisannos.

Kanta-aine landiololi ja sen M1- ja M2-metaboliitit eivät osoittaneet sytokromi P450 -alatyypin (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4) metabolista aktiivisuutta estävää vaikutusta *in vitro*. Rotalla landiololin toistuva anto laskimoon ei vaikuttanut sytokromi P450:n määrään. Landiololin ja sen metaboliittien mahdollisesta vaikutuksesta CYP P450:n induktioon tai aikariippuvaiseen estoon ei ole saatavana tietoja.

Eliminaatio

Ihmisellä virtsa on landiololin tärkein eliminaatioreitti. Laskimoon annetusta annoksesta noin 75 % eliminoituu 4 tunnin kuluessa (54,4 % M1-metaboliittina ja 11,5 % M2-metaboliittina). Erittyminen virtsaan on landiololin pääasiallinen eliminaatioreitti. Yli 99 % landiololista ja sen pääasiallisista metaboliiteista (M1 ja M2) erittyy virtsaan 24 tunnin aikana.

Terveillä vapaaehtoisilla landiololin kokonaispuhdistuma yhden bolusannoksen 0,1 mg/kg jälkeen oli 66,1 ml/kg/min, yhden bolusannoksen 0,2 mg/kg jälkeen 57,3 ml/kg/min ja yhden bolusannoksen 0,3 mg/kg jälkeen 54,1 ml/kg/min.

Eliminaation puoliintumisaika yhden bolusannoksen 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg tai 0,3 mg/kg jälkeen oli 3,20–3,63 minuuttia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus:

Landiololin annoksen ja plasman pitoisuuden suhde oli lineaarinen kaikilla suositelluilla annostuksilla.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta landiololin farmakokinetiikkaan selvitettiin kuudella tutkittavalla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (5 potilaan Child–Pugh-luokka A, yhden potilaan Child–Pugh-luokka B, keskimääräinen plasman koliinisteraasipitoisuus -62 %), ja kuudella terveellä tutkittavalla. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla landiololin jakautumistilavuus pieneni, ja sen pitoisuus plasmassa suureni 40 %. Eliminaation puoliintumisaika ei ole erilainen kuin terveillä aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Valkoihoinen ja aasialainen väestö

Landiololin farmakokinetiikassa ei ole havaittu merkittäviä eroja valkoihoisten ja japanilaisen väestön välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa landiololi ei vaikuttanut heikentävästi rottien hedelmällisyyteen eikä sillä ollut haitallisia vaikutuksia sikiön ja alkion kehitykseen ennen kuin vasta emolle toksisilla annoksilla. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalista kehitystä selvittävässä tutkimuksessa suuria annoksia saaneilla F1-poikasilla havaittiin painonnousun ja eloonjäännin vähenemistä 4 päivää synnytyksen jälkeen käytettäessä emolle toksisia annoksia. Vaikutuksella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä, koska se ilmeni toistuvan annon jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyylibetadeksi
Makrogoli 300
Etanoli 96 %
Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Dinatriumfosfaatti
Kaliumdivetyfosfaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

Laimentamisen jälkeen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Laimennetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Väritön 3 ml:n lasiampulli (tyypin 1 lasia), joka sisältää 2 ml injektio-konsentraattia, liuosta varten.

Pakkaus koko: ulkopakkauksessa on viisi ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rapibloc-konsentraattia ei saa antaa laimentamatta.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohjeet

Valmista liuos, jonka pitoisuus on 2 mg/ml, laimentamalla 2 ml konsentraattia 8 ml:aan jotakin seuraavista liuksista:

- natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)
- glukoosiliuos 50 mg/ml (5 %)
- Ringerin liuos
- Ringerin laktaattiliuos

Käyttövalmiiden landiololiliuosten pH ja osmolaalisuus:

Landiololihydrokloridi 20 mg/2 ml konsentraatin laimentamiseen käytetty liuos	pH	Osmolaalisuus [Osm/kg]
	Laimennettu liuos (ei näkyviä hiukkasia)	
natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)	6,3	1,896
glukoosiliuos 50 mg/ml (5 %)	6,4	1,918
Ringerin liuos	6,3	1,799
Ringerin laktatiliuos	6,4	1,802

Laimennettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti näkyvien hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.09.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.06.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.07.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rapibloc 20 mg/2ml koncentrat till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter koncentrat innehåller 10 mg landiololhydroklorid motsvarande 9,35 mg landiolol.

En ampull om 2 ml koncentrat till injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg landiololhydroklorid motsvarande 18,7 mg landiolol.

Efter spädning (se avsnitt 6.6) är lösningens koncentration av landiololhydroklorid 2 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt:

Rapibloc koncentrat innehåller 672 mg etanol (96 %) per maximal enkel dos (beräknat för en patient som väger 70 kg). Se avsnitt 4.4.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium och mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per ampull, d.v.s. är näst intill ”natrium- och kaliumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös till gulaktig lösning utan synliga partiklar.

Rapibloc koncentrat har ett pH-värde på 6,9 och en osmolalitet på 8,13 Osm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Supraventrikulär takykardi och snabb kontroll av kammarfrekvensen hos patienter med förmaksflimmer eller förmaksfladder under perioperativa, postoperativa eller andra omständigheter där kortsiktig kontroll av kammarfrekvensen med ett kortverkande medel är önskvärd.
- Icke-kompensatorisk sinustakykardi där den snabba hjärtfrekvensen enligt läkarens bedömning kräver specifika åtgärder.
- Landiolol är inte avsett för behandling av kroniska tillstånd.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Landiolol är avsett för intravenös användning under övervakning. Endast väl kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal får administrera landiolol. Dosen av landiolol ska anpassas individuellt.

Administrera en intravenös bolusinjektion om 0,1–0,3 mg/kg kroppsvikt. En startdos om 0,1–0,2 mg/kg kroppsvikt rekommenderas. Den bradykardiska effekten kan vara mellan 5 och 20 minuter. Vid otillräcklig effekt, höj dosen till 0,2 eller 0,3 mg/kg kroppsvikt.

Bolusadministreringen kan vid behov upprepas upp till en maximal dygnsdos om 100 mg/patient/dag. Denna dos kan delas upp i 5–15 doser per dag (5 x 20 mg/patient/dos motsvarande 5 x 0,3 mg/kg kroppsvikt till 15 x 7 mg/patient/dos motsvarande 15 x 0,1 mg/kg kroppsvikt).

För längre administrering, använd en landiololinfusion framställd av Rapibloc pulver till infusionsvätska, lösning.

Om en biverkning uppstår (se avsnitt 4.8) ska ytterligare doser av landiolol minskas eller undvikas och patienterna ges lämplig medicinsk vård vid behov. Hos patienter med lågt systoliskt blodtryck krävs extra försiktighet vid anpassning av dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad mängd data avseende behandling av patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Försiktig dosering med början från den lägre dosen rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion oavsett grad.

Rapibloc koncentrat innehåller alkohol (se avsnitt 2 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för landiolol för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Rapibloc koncentrat innehåller etanol och rekommenderas därför inte för användning i pediatrisk population (se avsnitt 4.4). En annan beredningsform (d.v.s. Rapibloc pulver till infusionsvätska, lösning) kan vara lämpligare för administrering till denna population. Data som för tillfället finns tillgängliga avseende denna beredningsform beskrivs i avsnitt 5.2, men inga doseringsrekommendationer kan ges.

Administreringssätt

Ampuller med Rapibloc koncentrat är endast avsedda för engångsbruk. Läkemedlet ska spädas ut före användning (för instruktioner se avsnitt 6.6).

Landiolol ska inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

Landiolol ska administreras intravenöst. Subkutan, perivaskulär eller intra-arteriell injektion ska undvikas. För att undvika risk för lokal toxicitet ska intravenöst landiolol injiceras direkt i en stor central eller perifer ven genom en tjock nål eller intravenös kateter.

Landiolol ska inte administreras genom samma intravenösa infart som andra läkemedel (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Svår bradykardi (mindre än 50 slag i minuten)
- Sjuka sinus-syndrom
- Svåra störningar av atrioventrikulär (AV)-nodal ledningsförmåga (utan pacemaker): 2:a eller 3:e gradens AV-block
- Kardiogen chock
- Svår hypotension
- Okompenserad hjärtsvikt
- Lunghypertension
- Obehandlad feokromocytom
- Akut astmaattack
- Svår metabolisk acidosis som inte går att behandla

4.4 Varningar och försiktighet

Rapibloc koncentrat måste spädas ut före administrering (se avsnitt 6).

Rapibloc koncentrat är hyperosmolärt och kan orsaka risk för tromboflebit. Injektionsstället ska därför övervakas. Extravasering ska undvikas och behandlas på lämpligt sätt om det upptäcks. Vid fall av oavsiktlig extravaskulär injektion ska ett annat injektionsställe användas.

Landiolol ska användas med försiktighet till diabetiker eller vid fall av hypoglykemi. Hypoglykemi är allvarigare med mindre kardioselektiva betablockerare. Betablockerare kan dölja prodromalsymtom av hypoglykemi, såsom takykardi. Yrsel och svettning påverkas inte nödvändigtvis.

Den vanligast observerade biverkningen är hypotension. Detta kan snabbt åtgärdas med en dosreduktion eller utsättning av behandlingen.

Fortlöpande kontroll av blodtryck och EKG rekommenderas hos alla patienter som behandlas med landiolol.

Betablockerare ska undvikas hos patienter med preexcitationssyndrom i kombination med förmaksflimmer. Hos dessa patienter kan betablockad av atrioventrikulärknutan öka ledningen i de accessoriska banorna och framkalla kammarflimmer.

På grund av dess negativa effekt på överledningstid ska betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med första gradens hjärtblock (se även avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av landiolol med verapamil eller diltiazem rekommenderas inte till patienter med atrioventrikulära överledningsavvikelser (se även avsnitt 4.5).

Betablockerare kan öka antalet och varaktigheten av anginaattacker hos patienter med Prinzmetals angina på grund av ohindrad, alfareceptormedierad sammandragning av kransartärerna. Icke-selektiva betablockerare ska inte användas hos dessa patienter, och beta-1-selektiva receptorblockerare endast med yttersta försiktighet.

Vid kongestiv hjärtsvikt medför betablockad en eventuell risk för ytterligare sänkning av sammandragningsförmågan hos hjärtmuskeln och framkallning av svårare svikt. Vid första tecken eller symtom på hotande hjärtsvikt ska inga ytterligare landiololdoser administreras och patienten ska få lämplig medicinsk vård.

Användning av landiolol för kontroll av ventrikulär respons hos patienter med supraventrikulära arytmier ska ske med försiktighet om patienten har försämrad hemodynamisk funktion eller tar andra läkemedel som minskar ett eller alla av följande: perifert motstånd, hjärtmuskelfyllning, hjärtmuskelsammandragning eller elektrisk impulspridning i hjärtmuskeln.

Landiolols huvudsakliga metabolit utsöndras via njurarna och ackumuleras sannolikt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Även om metaboliten inte har några betablockerande egenskaper, ens vid doser som är 200 gånger så höga som moderssubstanten, ska landiolol användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Landiolol ska användas med försiktighet och bara efter förbehandling med alfareceptorblockerande medel hos patienter med feokromocytom (se även avsnitt 4.3).

Patienter med bronkospastiska sjukdomar ska i allmänhet inte få betablockerare. På grund av dess höga relativa beta-1-selektivitet och titrerbarhet kan landiolol användas med försiktighet hos dessa patienter. Landiolol ska titreras noggrant för att uppnå lägsta möjliga effektiva dos. Vid fall av bronkospasm ska inga ytterligare landiololdoser ges och beta-2-agonister ska om nödvändigt administreras. Om patienten redan använder ett beta-2-receptorstimulerande medel kan det vara nödvändigt att omvärdera doseringen av detta medel.

Hos patienter med perifera cirkulationsstörningar (Raynauds sjukdom eller syndrom, fönstertittarsjuka) ska betablockerare användas med stor försiktighet då detta kan leda till en förvärring av dessa tillstånd.

Betablockerare kan öka såväl känsligheten för allergener som svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Patienter som använder betablockerare kan vara okänsliga mot de vanliga adrenalindoserna som används för att behandla anafylaktiska reaktioner (se även avsnitt 4.5).

Rapibloc koncentrat innehåller 672 mg etanol (96 %) per maximal enkel dos (beräknat för en patient som väger 70 kg), motsvarande mindre än 17 ml öl eller 7 ml vin per dos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kalciumantagonister såsom dihydropyridinderivat (t.ex. nifedipin) kan öka risken för hypotension. Hos patienter med hjärtinsufficiens som får kalciumantagonister kan samtidig behandling med betablockerande medel leda till hjärtsvikt. Noggrann titrering av landiolol och lämplig hemodynamisk övervakning rekommenderas.

Landiolol ska titreras med försiktighet när det används tillsammans med verapamil, diltiazem, klass I antiarytmiska medel, amiodaron eller digitalispreparat eftersom samtidig administrering kan orsaka alltför kraftig hämning av hjärtfunktionen och/eller atrioventrikulära ledningsavvikelser.

Landiolol ska inte användas samtidigt med verapamil eller diltiazem hos patienter med atrioventrikulära ledningsavvikelser (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av landiolol och insulin eller orala antidiabetiska medel kan påverka den blodsockersänkande effekten. Man ska vara uppmärksam på blodsockernivåerna när dessa läkemedel administreras samtidigt eftersom beta-adrenergisk blockad kan dölja tecken på hypoglykemi, såsom takykardi.

Läkemedel som används under anestesi

Fortsatt behandling med betablockerare under induktion av narkos, intubering och utsättning av narkos minskar risken för arytmier.

Om patientens intravaskulära volymstatus är osäker eller om blodtryckssänkande medel administreras samtidigt med landiolol kan reflex-takykardi dämpas och risken för hypotension öka.

Narkosläkaren ska informeras om patienten utöver landiolol får ett annat betablockerande medel.

De blodtryckssänkande effekterna av inhalationsanestetika kan öka i närvaro av landiolol. Doseringen av endera medel kan anpassas efter behov för att bibehålla önskad hemodynamik.

Administrering av landiolol ska titreras med försiktighet vid samtidig användning av anestesimedel med bradykardisk effekt, esterassubstrat (t.ex. suxametonklorid) eller kolinesterashämmare (t.ex.

neostigmin) eftersom samtidig administrering kan förstärka den bradykardiska effekten eller förlänga verkningsstiden för landiolol.

En *in vitro*-studie, där humant plasma användes, påvisade att samtidig administrering av suxameton kunde höja den maximala koncentrationen av landiololhydroklorid i blodet med ungefär 20 %. Den antagonistiska hämningen kan också orsaka en förlängning av verkningsstiden för neuromuskulär blockad inducerad av suxametonklorid.

Interaktion med andra läkemedel

Kombinationen av landiolol med ganglieb blockerande medel kan förstärka den hypotensiva effekten.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel kan minska de hypotensiva effekterna hos betablockerare.

Särskild försiktighet ska vidtas vid användning av floktafenin eller amisulprid samtidigt som betablockerare.

Samtidig administrering av landiolol med tricykliska antidepressiva medel, barbiturater, fentiaziner eller antihypertensiva medel kan öka den blodtryckssänkande effekten. Administrering av landiolol ska anpassas noggrant för att undvika oväntad hypotension.

Effekten av landiolol kan motverkas om sympatomimetiska medel med beta-adrenerg aktivitet administreras samtidigt. Baserat på patientens svar kan dosen för något av läkemedlen behöva anpassas, alternativt kan användning av andra terapeutiska läkemedel övervägas.

Katekolaminreducerande medel eller sympatolytiska medel (t.ex. reserpin, klonidin, dexmedetomidin) kan ha en additiv effekt vid samtidig administrering med landiolol. Patienter som samtidigt behandlas med dessa läkemedel ska övervakas noggrant för tecken på hypotension eller uttalad bradykardi.

Samtidig användning av klonidin och betablockerare ökar risken för återkommande (rebound) hypertension. Även om återkommande hypertensiva effekter inte iaktogs efter administrering av landiolol under 24 timmar kan en sådan effekt inte uteslutas om landiolol används tillsammans med klonidin.

Anafylaktiska reaktioner orsakade av andra läkemedel kan vara allvarligare hos patienter som tar betablockerare. Dessa patienter kan vara resistenta mot behandling med adrenalin i normal dos, men intravenös injektion av glukagon är effektivt (se även avsnitt 4.4).

När heparin administrerades intravenöst under infusion med landiolol hos patienter som genomgick kardiovaskulär kirurgi minskade nivåerna av landiolol i plasma med 50 % tillsammans med en heparin-inducerad blodtryckssänkning och en ökning av omloppstiden i blodet för landiolol. Hjärtfrekvensen ändrades inte i denna situation.

Interaktionspotentialen för landiololmetaboliterna M1 och M2 vid samtidig användning av andra läkemedel är inte känd. Den farmakodynamiska effekten av metaboliterna anses inte vara kliniskt relevant (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Det är inte känt om omfattningen av de farmakokinetiska eller farmakodynamiska läkemedelsinteraktionerna är likadan i den pediatrikska populationen jämfört med den hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användning av Rapibloc koncentrat till gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på kliniskt relevanta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av landiolol helst undvikas under graviditet. Baserat på betablockerande medels farmakologiska verkan ska biverkningar på fostret och det nyfödda barnet (särskilt hypoglykemi, hypotension och bradykardi) beaktas under graviditetens senare del. Om behandling med landiolol bedöms vara nödvändig ska placentacirkulation och fostertillväxten övervakas. Det nyfödda barnet måste övervakas noggrant.

Rapibloc koncentrat innehåller alkohol (se avsnitt 2 och 4.4).

Amning

Det är okänt om landiolol eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att landiolol utsöndras i mjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med landiolol efter att hänsyn tagits till nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Rapibloc koncentrat innehåller alkohol (se avsnitt 2 och 4.4).

Fertilitet

Landiolol visade sig inte påverka fertiliteten i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna i publicerad litteratur från kliniska prövningar (1 569 patienter) och i resultatstudier/användarundersökningar vid behandling efter marknadsintroduktion (1 257 patienter) för landiolol var hypotension och bradykardi ($\geq 1\%$ till $< 10\%$).

Biverkningarna är sammanställda i tabellform nedan enligt organsystem och frekvens; mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Infektioner och infestationer	<i>mindre vanliga:</i> pneumoni <i>sällsynta:</i> mediastinit
Blodet och lymfsystemet	<i>sällsynta:</i> trombocytopeni, trombocytrubning
Metabolism och nutrition	<i>mindre vanliga:</i> hyponatremi <i>sällsynta:</i> hyperglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	<i>mindre vanliga:</i> hjärnschemi, huvudvärk <i>sällsynta:</i> hjärninfarkt, cerebrovaskulär händelse, krampanfall
Hjärtat	<i>vanliga:</i> bradykardi <i>mindre vanliga:</i> hjärtstillestånd, sinusstillestånd, takykardi <i>sällsynta:</i> hjärtinfarkt, kammartakykardi, förmaksflimmer, låg hjärtminutvolym, atrioventrikulär block, höger grenblock, supraventrikulär extrasystole, ventrikulär

	extrasystole
Blodkärl	<i>vanliga</i> : hypotension <i>mindre vanliga</i> : hypertension <i>sällsynta</i> : chock, värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>mindre vanliga</i> : lungödem <i>sällsynta</i> : astma, andningssvikt, andningsrubbning, bronkospasm, dyspné, hypoxi
Magtarmkanalen	<i>mindre vanliga</i> : kräkningar, illamående <i>sällsynta</i> : obehag i buken, sekret från munnen, dålig andedräkt
Lever och gallvägar	<i>mindre vanliga</i> : leverrubbning <i>sällsynta</i> : hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	<i>sällsynta</i> : erytem, kallsvette
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>sällsynta</i> : muskelspasmer
Njuror och urinvägar	<i>sällsynta</i> : njursvikt, akut njurskada, oliguri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>sällsynta</i> : feber, köldfrossa, obehag i bröstet, smärta vid administreringsstället <i>ingen känd frekvens</i> : smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, känsla av tryck
Undersökningar	<i>vanliga</i> : sänkt blodtryck <i>mindre vanliga</i> : ST-sänkning i elektrokardiogram, avvikelser i minutvolymsindex, avvikande alaninaminotransferas (ALAT), avvikande aspartataminotransferas (ASAT), avvikande bilirubin i blodet, onormalt antal vita blodkroppar, onormalt antal röda blodkroppar, avvikande hemoglobin, avvikande hematokrit, onormalt antal blodplättar, avvikande laktatdehydrogenas i blodet, avvikande urea i blodet, förhöjt kreatinin i blodet, avvikande kreatininfosfokinas i blodet, avvikande totalprotein, avvikande albumin i blodet, avvikande natrium i blodet, avvikande kalium i blodet, avvikande kolesterol i blodet, avvikande triglycerider i blodet, protein i urinen <i>sällsynta</i> : förhöjt blodtryck, negativa T-vågor i elektrokardiogram, elektrokardiogram: förlängt QRS-komplex, minskad slagfrekvens, förhöjt lungartärtryck, sänkt PO ₂ , onormalt antal neutrofiler, avvikande alkaliskt fosfatas i blodet, leukocyt alkaliskt fosfatas, avvikande fria fettsyror, avvikande klorid i blodet, glukos i urinen

c. *Beskrivning av utvalda biverkningar*

Hypotension och bradykardi (se även avsnitt 4.2) var de vanligaste biverkningarna som observerades hos patienter som behandlades med landiolol. Hypotension observerades hos 8,5 % av 948 patienter som behandlades med landiolol i kontrollerade kliniska studier (jämfört med 2,1 % av de som behandlades med placebo, 8,5 % av de som behandlades med ett aktivt jämförelseläkemedel och 5,7 % som inte alls behandlades) och 8,6 % av 581 patienter i okontrollerade studier. Bradykardi observerades hos 2,1 % av 948 patienter som behandlades med landiolol i kontrollerade kliniska studier (jämfört med 0 % av de som behandlades med placebo, 2,5 % av de som fick jämförande behandling och 2,4 % som inte alls behandlades) och hos 0,5 % av 581 patienter i okontrollerade studier. I studier efter marknadsintroduktion avseende behandlingsresultat/användarundersökningar med landiolol var biverkningsfrekvensen för hypotension 0,8 % och för bradykardi 0,7 % (av 1 257 patienter). Alla fall av

hypotension och bradykardi relaterade till behandling med landiolol i de beskrivna studierna gick över eller förbättrades utan att några åtgärder vidtogs eller inom några minuter efter att behandlingen med landiolol och/eller tilläggsbehandlingen utsattes.

Allvarliga biverkningar baserat på kliniska studier/användardundersökningar efter marknadsintroduktion: Chock på grund av alltför kraftig hypotension rapporterades i en klinisk studie hos en perioperativ patient med massiv blödning (händelsen avhjälpes 10 minuter efter utsättning av landiolol, prostaglandin och isofluran). Hjärtstillestånd, fullständigt AV-block, sinusstillestånd och svår bradykardi förknippades huvudsakligen med äldre patienter eller med patienter med hypertension eller hjärtsjukdomar som komplikationer.

Åtgärder som ska vidtas om dessa särskilda biverkningar inträffar beskrivs i avsnitt 4.2.

Laboratorievärden: Onormala förändringar i laboratorievärden rapporterades i samband med biverkningar, men rapporterades även skilt. I kontrollerade studier rapporterades onormala förändringar i ALAT, ASAT eller bilirubin hos 5 % av patienterna som behandlades med landiolol (n=241) och hos 7 % i kontrollgruppen (n=243). Den totala frekvensen av förändringar i laboratorievärden i dessa studier var 8,7 % för patienterna som behandlades med landiolol och 13,6 % i kontrollgruppen. Förändringarna i laboratorievärden avhjälpes eller minskade och ansågs inte vara kliniskt relevanta.

Det finns begränsad mängd säkerhetsdata för användning av landiolol hos äldre. Osäkerhet avseende säkerhetsprofilen för landiolol behöver beaktas eftersom biverkningar även kan uppstå som följd av samtidig användning av andra läkemedel eller anestesi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid fall av överdosering kan följande symtom förekomma: svår hypotension, svår bradykardi, AV-block, hjärtinsufficiens, kardiogen chock, hjärtstillestånd, bronkospasm, andningsinsufficiens, medvetandeförlust till koma, konvulsioner, illamående, kräkningar, hypoglykemi och hyperkalemi.

Vid fall av överdos ska inga ytterligare doser landiolol administreras.

Hur lång tid det tar för symtom som orsakats av överdosering att försvinna beror på administrerad mängd landiolol. Även om landiolols hjärtfrekvenssänkande effekt snabbt avtar efter att administrationen utsatts kan det ta längre tid än de 30 minuter som observerats vid avbrott av behandling med landiolol på terapeutisk dosnivå. Baserat på observerade kliniska effekter ska följande allmänna åtgärder övervägas:

- *Bradykardi:* atropin eller andra antikolinergiska läkemedel ska ges intravenöst följt av ett beta-1-stimulerande medel (t.ex. dobutamin). Om bradykardin inte kan behandlas tillräckligt kan det vara nödvändigt med en pacemaker.
- *Bronkospasm:* nebuliserad beta-2-sympatomimetika ska ges. Om denna behandling inte är tillräcklig kan intravenös beta-2-sympatomimetika eller aminofyllin övervägas.
- *Symtomatisk hypotension:* vätskor och/eller pressorsubstanser ska ges intravenöst.
- *Kardiovaskulär depression eller hjärtchock:* diuretika (vid fall av lungödem) eller sympatomimetika kan administreras. Dosen sympatomimetika (beroende på symtomen, t.ex.

dobutamin, dopamin, noradrenalin, adrenalin etc.) beror på den terapeutiska effekten. Om fortsatt behandling är nödvändig kan följande medel ges intravenöst: atropin, inotropiska medel, kalciumjoner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, selektiva, ATC-kod: C07AB14

Verkningsmekanism/farmakodynamisk effekt

Landiolol är en mycket selektiv beta-1-adrenoreceptorblockerare (selektiviteten för beta-1-receptorblockad är 255 gånger högre än selektiviteten för beta-2-receptorblockad) som hämmar de positiva kronotropa effekterna av katekolaminerna adrenalin och noradrenalin på hjärtat, där beta-1-receptorerna huvudsakligen befinner sig. I likhet med andra betablockerare anses landiolol minska den sympatiska aktiviteten, vilket resulterar i en minskning av hjärtfrekvensen, minskning av spontan avfiring av ektopiska pacemakerområden, långsammare överledning och förlängd refraktärperiod i AV-knutan. Landiolol uppvisar ingen membranstabiliserande aktivitet eller inneboende sympatomimetisk aktivitet *in vitro*. I prekliniska och kliniska studier gav landiolol mycket kortverkande kontroll av takykardi med snabb insättande och upphörande verkan och uppvisade även anti-ischemiska och hjärtskyddande effekter.

Klinisk effekt och säkerhet

Baserat på data från publicerade kliniska studier behandlades 991 patienter med perioperativ eller paroxysmal supraventrikulär takyarytmi med landiolol. Som effektmått användes minskning av hjärtfrekvensen och/eller konvertering till sinusrytm vid behandling av sinustakykardi eller supraventrikulär takyarytmi. 3 039 patienter fick landiolol för förebyggande av perioperativt förmaksflimmer och för behandling eller förebyggande av skadliga hemodynamiska och andra svar på specifika stimuli i samband invasiva åtgärder. Som huvudsakliga effektmått i dessa studier användes kontroll av hjärtfrekvensen och blodtrycket. Hos patienter som behandlades med landiolol observerades en signifikant minskning av hjärtfrekvensen eller förebyggande av plötsligt förhöjd hjärtfrekvens. Säkerhetsdata för 1 569 patienter finns tillgängliga från kliniska studier (se avsnitt 4.8). I kontrollerade studier observerades biverkningar hos 12 % av patienter som behandlades med landiolol (jämfört med 5,8 % av patienter som behandlades med placebo, 20,5 % av patienter som behandlades med aktivt jämförelseläkemedel och 6,1 % av patienter som inte fick någon behandling alls). I okontrollerade studier förekom biverkningar hos 16 % av patienter som behandlades med landiolol. I en resultatstudie/användarundersökning efter marknadsintroduktion behandlades 1 257 patienter med peri-/postoperativ supraventrikulär takyarytmi (inklusive förmaksfladder) med landiolol. Biverkningsfrekvensen var 8,0 %.

Pediatrik population

Rapibloc koncentrat rekommenderas inte för användning i pediatrik population (se avsnitt 4.2).

Data från behandling av supraventrikulär takyarytmi hos barn med en annan beredningsform (d.v.s. pulver till infusionsvätska, lösning) av landiolol är begränsade och baserar sig på publicerad litteratur. Kontinuerlig infusion av landiolol med en dos om 4 mikrogram/kg kroppsvikt/minut minskade hjärtfrekvensen och återställde normal sinusrytm hos ett 3 månader gammalt spädbarn med postoperativ junktional ektopisk takykardi.

Fyra patienter i åldern 14 dagar till 2 år som utvecklade perioperativ junktional ektopisk takykardi behandlades med landiolol. Hos alla patienter uppnåddes lyckad kontroll av hjärtfrekvensen med 1,0 till 10,0 mikrogram landiolol/kg kroppsvikt/minut. Inga biverkningar såsom bradykardi, hypotension eller hypoglykemi observerades.

I en retrospektiv analys behandlades 12 patienter i åldern 4 dagar till 5 år som diagnostiserats med postoperativ takyarytmi med landiolol (den genomsnittliga underhållsdosen var $6,8 \pm 0,9$ mikrogram/kg

kroppsvikt/minut) för minskning av hjärtfrekvensen eller konvertering till sinusrytm. Takyarytmierna konverterades till sinusrytm i 70,0 % av fallen och minskning av hjärtrytmen uppnåddes efter i genomsnitt $2,3 \pm 0,5$ timmar. Bradykardi observerades hos en patient som fick landiolol med en dos om 10 mikrogram/kg kroppsvikt/minut.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av landiolol var 316 ng/ml, 847 ng/ml och 1 269 ng/ml efter en enkel bolusdos på 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg respektive 0,3 mg/kg till friska frivilliga som gavs under 15, 30 respektive 45 sekunder. På grund av de molekylära egenskaperna för landiolol (låg molekylvikt på cirka 0,5 kDa och låg proteinbindningskapacitet) förväntas ingen signifikant reabsorption genom aktiv transport via de renala upptagstransportörerna OAT1, OAT3 eller OCT2.

Distribution

Distributionsvolymen för landiolol var 0,3–0,4 l/kg efter en enkel bolusdos om 100–300 mikrogram/kg eller vid steady state under en landiololinfusion om 20–80 mikrogram/kg/min. Proteinbindningsgraden för landiolol är låg (<10 %) och dosberoende.

Metabolism

Landiolol metaboliseras genom hydrolys av estergruppen i landiolol. *In vitro*- och *in vivo*-data tyder på att landiolol huvudsakligen metaboliseras i plasma genom pseudokolinesteraser och karboxylesteraser. Hydrolys leder till frigöring av en ketal (alkoholkomponent) som spjälks vidare till glycerol och acetone, och en karboxylsyrakomponent (metabolit M1) som genom betaoxidation omvandlas till metabolit M2 (en substituerad bensoesyra). Den beta-1-adrenoreceptorblockerande aktiviteten av landiololmetaboliterna M1 och M2 är högst 1/200 av aktiviteten för modersubstansen, vilket tyder på försumbar effekt på farmakodynamiken med hänsyn till maximal rekommenderad dos för landiolol. Varken modersubstansen landiolol eller metaboliterna M1 eller M2 uppvisade någon hämmande effekt på den metaboliska aktiviteten av olika cytokrom P450-enzym (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4) *in vitro*. Hos råttor påverkades cytokrom P450-innehållet inte av upprepad intravenös administrering av landiolol. Det finns inga tillgängliga data avseende eventuell effekt av landiolol eller dess metaboliter på CYP P450-induktion eller tidsberoende hämning.

Eliminering

Hos människor utsöndras landiolol huvudsakligen i urinen. Efter intravenös administrering utsöndras cirka 75 % av den administrerade dosen (54,4 % som metabolit M1 och 11,5 % som metabolit M2) inom 4 timmar. Den främsta utsöndrings-/elimineringsvägen för landiolol är via urinen och mer än 99 % av landiolol och dess viktigaste metaboliter (M1 och M2) utsöndras i urinen inom 24 timmar. Totalt clearance för landiolol var 66,1 ml/kg/minut, 57,3 ml/kg/minut och 54,1 ml/kg/minut efter en enkel bolusdos på 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg eller 0,3 mg/kg till friska frivilliga. Elimineringshalveringstiden för landiolol var 3,20–3,63 minuter efter en enkel bolusdos på 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg eller 0,3 mg/kg.

Linjäritet/icke-linjäritet

Landiolol uppvisade ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentration över det rekommenderade dosintervallet.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Effekten av leverfunktionen på farmakokinetiken för landiolol undersöktes hos sex patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (fem patienter med Child-Pugh klass A, en patient med Child-Pugh klass B, den genomsnittliga kolinesterasnivån i plasma var -62 %) och hos sex friska frivilliga. Patienter med nedsatt leverfunktion uppvisade en minskning av distributionsvolymen för landiolol och en ökning av landiololkoncentrationen i plasma med 40 %. Halveringstiden och elimineringen av läkemedlet är inte annorlunda än hos friska vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte utvärderats.

Kaukasiska och asiatiska patientgrupper

Vid jämförelse av en kaukasisk och en japansk patientgrupp sågs inga betydande skillnader i farmakokinetiken för landiolol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier försämrade landiolol inte fertiliteten hos råttor och hade ingen skadlig effekt på embryofetal utveckling upp till doser som var toxiska för moderdjuret. I peri- och postnatala utvecklingsstudier på råttor observerades minskad viktökning och minskad överlevnad 4 dagar efter födseln hos högdoserade F1-ungar vid doser som var toxiska för moderdjuret. Denna effekt saknar förmodligen klinisk relevans, eftersom den inträffade efter upprepad administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylbetadex
Makrogol 300
Etanol 96 %
Natriumklorid
Kaliumklorid
Dinatriumfosfat
Kaliumdivätefosfat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har visats i 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar. Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml ampull av färglöst glas (typ 1), innehållande 2 ml koncentrat till injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: fem ampuller i en ytterkartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rapibloc koncentrat får inte administreras utspädd.

Endast för engångsbruk.

Instruktioner för användning

Bered en lösning om 2 mg/ml genom att späda 2 ml av koncentrationen med 8 ml av en av följande lösningar:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning
- Glukos 50 mg/ml (5 %) lösning
- Ringers lösning
- Ringer-laktatlösning

Information om pH och osmolalitet för bruksfärdig landiolollösning:

Landiololhydroklorid 20 mg/2 ml koncentrat spädd med	pH	Osmolalitet [Osm/kg]
	Spädd lösning (utan synliga partiklar)	
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning	6,3	1,896
Glukos 50 mg/ml (5 %) lösning	6,4	1,918
Ringers lösning	6,3	1,799
Ringer-laktatlösning	6,4	1,802

Utspädd lösning ska granskas visuellt med avseende på synliga partiklar och missfärgningar. Endast klara och färglösa lösningar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.09.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 29.06.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.07.2022