

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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 lioksen 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 (39 mg) kaliumia ampullia kohden eli se on olennaisesti 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 sovittava 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 pediatrialle 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-konsentraattiampullit on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Lääkevalmiste on laimennettava ennen antoa (ks. ohjeet kohdasta 6.6).

Landioliolia 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 valmisteen käyttö.

Jatkuvaa verenpaineen ja EKG:n seuranta 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.

Kongestiivisessa 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 hemodynaamikka 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 metaboliitilla 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 sovitettava 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 17 ml:aa olutta tai 7 ml:aa viiniä per annos. Tämä määrä voi olla haitallinen alkoholisteille, ja se on otettava huomioon myös raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kalsiumkanavan salpaajat, kuten dihydropyridiini johdokset (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 sovitettava varoen, kun landiololia käytetään samanaikaisesti verapamiilin, diltiatseemin, luokan I rytmihäiriölääkkeitä, amiodaronin tai digitalisvalmisteiden kanssa, sillä

samanaikainen käyttö voi vaimentaa sydämen toimintaa liikaa ja/tai aiheuttaa eteis-kammiojohtumisen poikkeavuuksia.

Landioliolia 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-**l**ääkkeet*

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-**l**ääkärille on kerrottava, jos potilas saa jotakin toista beetasalpaajaa landiololin lisäksi.

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

Landiololin annostitruuksessa on noudatettava varovaisuutta, kun landiololia käytetään samanaikaisesti sellaisten anestesia-**a**ineiden 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 kestoaa. Ihmisen plasmalla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että suksametonin samanaikainen käyttö saattoi suurentaa landiololihydrokloridin maksimipitoisuutta veressä noin 20 %. Antagonistinen inhibiitio saattaa myös pidentää suksametoniumkloridin aiheuttaman neuromuskulaarisen salpauksen kestoaa.

*Yhteis**v**aiikutukset 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 trisyklisen masennuslääkkeiden, barbituraattien, fenotiatsiinien tai muiden verenpainelääkkeiden kanssa saattaa voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta. Landiololin annos on sovitettava huolellisesti yllättävän verenpaineen laskun välttämiseksi.

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

Katekoliaamiinivarastoja 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).

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Ei tiedetä, ovatko farmakokineettiset ja farmakodynaamiset yhteisvaikutukset pediatriisilla 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 käyttäjätutkimuksista (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, sinuspysähdys, 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 epämiellyttävä 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

	<p>kreatiniinipitoisuuden nousu, poikkeava veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, poikkeava kokonaisproteiiniarvo, poikkeava veren albumiinipitoisuus, poikkeava veren natriumpitoisuus, poikkeava veren kolesteroli, poikkeavat veren triglyseridit, proteiinia virtsassa</p> <p><i>harvinainen:</i> verenpaineen nousu, sydänsähkökäyrässä näkyvä T-aallon inversio, QRS-kompleksin piteneminen sydänsähkökäyrässä, sydämen syketiheyden hidastuminen, kohonnut keuhkovaltimopaine, alentunut happiosapaine, poikkeava neutrofiilimäärä, poikkeava veren alkalinen fosfataasi, leukosyyttien alkalinen fosfataasi, poikkeavat vapaiden rasvahappojen pitoisuudet, poikkeava veren kloridipitoisuus, sokeria virtsassa</p>
--	--

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 selvittämissä 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 landiololihoitoa 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, sinuspsysähdyksiä 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 potilaille 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*: Atropiiniin tai jonkin muun antikolinergisen lääkkeen anto laskimoon, minkä jälkeen annetaan β_1 -stimulanttia (dobutamiinia 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 syke tiheyttä, 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 Farmakokinetiikka

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 takaisinimeytymistä 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 asetoniksi sekä karboksyylihappokomponentiksi (M1-metaboliitti), joka käy läpi beetaoksidaation 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 koliiniesteraasipitoisuus -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

Hydroksipropylibetadeksi
Makrogoli 300
Etanoli 96 %
Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Dinatriumfosfaatti, vedetön
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 jäättyä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Laimennetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Väritön 3 ml:n lasiampulli (tyypin 1 lasia).

Pakkauskoko: 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 laktaattiliuos	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
Storchengasse 1
1150 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.07.2017