

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rapibloc 300 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 300 mg landiololihydrokloridia, mikä vastaa 280 mg:aa landiololia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi millilitra sisältää 6 mg landiololihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Landiolol on tarkoitettu aikuisille:

- 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 titrattava yksilöllisesti.

Infuusio aloitetaan tavallisesti infuusionopeudella 10–40 mikrog/kg/min, jolloin sydämen syketiheyden hidastuminen alkaa 10–20 minuutissa.

Jos sydämen syketiheyttä on tarpeen hidastaa nopeasti (2–4 minuutin kuluessa), voidaan harkita vaihtoehtoisen 100 mikrog/kg/min:n, 1 minuutin pituisen latausannoksen antoa, minkä jälkeen infuusiota jatketaan jatkuvana infuusiona laskimoon nopeudella 10–40 mikrog/kg/min.

Pienempiä aloitusannoksia on käytettävä sydämen toimintahäiriöitä ja septistä sokkia sairastaville potilaille. Annostusohjeet on annettu kohdassa “Erityisryhmät” ja asteittaisessa annostusohjelmassa.

Enimmäisannos: Ylläpitoannosta voidaan nostaa enimmäistasolle 80 mikrog/kg/min rajoitetuksi ajaksi (ks. kohta 5.2), jos potilaan kardiovaskulaarinen tila sitä edellyttää ja mahdollistaa annoksen suurentamisen eikä suurin sallittu vuorokausiannos ylity.

Landiololihydrokloridin suurin suositeltu vuorokausiannos on 57,6 mg/kg/vrk (esim. 40 mikrog/kg/min 24 tunnin kestoisena infuusiona).
Annosten > 10 mikrog/kg/min antamisesta yli 24 tuntia kestävinä infuusiona on niukasti tietoa.

Jatkuvan laskimonsisäisen infuusion muuntokaava: mikrog /kg/min:n muuntaminen ml/h:aan (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Tavoiteannos (mikrog/kg/min) x kehon paino (kg)/100 = infuusionopeus (ml/h)

Muuntotaulukko (esimerkki):

kehon paino, kg	1 µg/kg/min	2 µg/kg/min	5 µg/kg/min	10 µg/kg/min	20 µg/kg/min	30 µg/kg/min	40 µg/kg/min	
40	0,4	0,8	2	4	8	12	16	ml/h
50	0,5	1	2,5	5	10	15	20	ml/h
60	0,6	1,2	3	6	12	18	24	ml/h
70	0,7	1,4	3,5	7	14	21	28	ml/h
80	0,8	1,6	4	8	16	24	32	ml/h
90	0,9	1,8	4,5	9	18	27	36	ml/h
100	1	2	5	10	20	30	40	ml/h

Vaihtoehtoinen boluksen anto hemodynaamisesti vakaille potilaille:

Muuntokaava: 100 mikrog/kg/min:n muuntaminen ml/h:aan (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Latausannoksen infuusionopeus (ml/h) 1 minuutin ajan = kehon paino (kg)

(Esimerkki: 70 ml/h:n latausannoksen infuusionopeus 1 minuutin ajan 70 kg painavalle potilaalle)

Jos haittavaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.8), landiololiannosta pienennetään tai infuusio lopetetaan ja potilaalle annetaan tarvittaessa asianmukaista hoitoa. Hypotension tai bradykardian ilmetessä landiololi-infuusio voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella verenpaineen tai syketiheyden palaututtua hyväksyttävälle tasolle. Jos potilaan systolinen verenpaine on matala, on noudatettava erityistä varovaisuutta annosta sovitettaessa sekä ylläpitoinfuusion aikana.

Siirtyminen vaihtoehtoisen lääkkeen käyttöön: Vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden (kuten suun kautta otettavien rytmihäiriölääkkeiden) käyttämiseen voidaan siirtyä, kun sydämen syketiheys on riittävästi hallinnassa ja kliininen tila on vakaa.

Kun landiololi korvataan vaihtoehtoisilla lääkevalmisteilla, lääkärin on huomioitava vaihtoehtoisen valmisteen käyttöohjeet huolellisesti. Jos vaihtoehtoisen lääkevalmisteen käyttöön siirrytään, landiololin annostusta voidaan vähentää seuraavasti:

- Landiololin infuusionopeus vähennetään puoleen (50 %) tunnin kuluessa vaihtoehtoisen lääkevalmisteen ensimmäisen annoksen antamisesta.
- Kun vaihtoehtoisen lääkevalmisteen toinen annos on annettu, potilaan vastetta on tarkkailtava. Jos hyväksyttävä vaste säilyy ensimmäisen tunnin ajan, landiololi-infuusio voidaan keskeyttää.

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). Annostus on määritettävä tarkkaan, ja hoito suositellaan aloitettavaksi pienimmällä annoksella, jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa (mikä tahansa vaikeusaste).

Sydämen toimintahäiriö

Potilaille, joiden vasemman kammion supistumisvireys on heikentynyt (LVEF <40 %, CI <2,5 l/min/m², NYHA 3–4) esim. sydänleikkauksen jälkeen, iskemian aikana tai septisissä tiloissa, on annettu pienempiä annoksia alkaen annoksesta 1 mikrog/kg/min ja lisätty sen jälkeen asteittain tarkan verenpainemittauksen alaisena annokseen 10 mikrog/kg/min sydämen rytmin hallinnan aikaansaamiseksi. Annoksen suurentamista edelleen tarkassa hemodynaamisessa seurannassa voidaan tarvittaessa harkita, jos potilas sietää sen kardiovaskulaarisen tilan kannalta.

Septinen sokki

Potilaille, joilla on septinen sokki, on annettu pienempiä annoksia aloittaen 1 mikrog/kg/min. Annosta on sen jälkeen lisätty asteittain annoskokoon 40 mikrog/kg/min sykkeen hallinnan saavuttamiseksi. Annosta suurennettiin asteittain 1 mikrog/kg/min vähintään 20 minuutin annosvälillä, samalla kun verenpainetta seurattiin tarkasti.

Pediatriset potilaat

Landiololin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Rapibloc on saatettava käyttökuntoon ennen antamista (ks. ohjeet kohdasta 6.6) ja käytettävä välittömästi avaamiseen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 6.3).

Rapibloc-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Landiololi annetaan keskuslaskimo- tai ääreislaskimokatetrin kautta. Sitä ei saa antaa saman infuusiolinjan kautta muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 6.6).

Toisin kuin muita beetasalpaajia käytettäessä, landiololin annon äkilliseen lopettamiseen 24 tuntia kestäneen jatkuvan infuusion jälkeen ei liity lääkehoidon lopettamisoireena takykardiaa. Potilaita on kuitenkin seurattava tarkkaan, kun landiololin anto lopetetaan.

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, kun sen ei katsota liittyvän rytmihäiriöön.
- Keuhkoverenpainetauti.
- Hoitamaton feokromosytooma.
- Akuutti astmakohtaus.
- Vaikea metabolinen asidoosi, jota ei voida korjata.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rapibloc on saatettava käyttökuntoon ja käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen (ks. kohta 6).

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

Seuranta

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

Pre-eksitaatio-oireyhtymä

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.

Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos

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

Prinzmetalin angiina

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

Sydämen vajaatoiminta ja hemodynaamisesti heikentyneet potilaat

Landiololin käytössä kammiovasteen hillintään potilaille, joilla on supraventrikulaarisia rytmihäiriöitä, on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla (jo entuudestaan) on sydämen vajaatoiminta tai jos potilaan hemodynaamiikka on heikentynyt tai potilas käyttää muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat alentavasti johonkin tai kaikkiin seuraavista: perifeerinen vastus, sydänlihaksen (myocardiumin) täyttö, sydänlihaksen supistumisvireys tai sähköisen impulssin eteneminen sydänlihaksessa. Mahdolliset kammiovasteen hillinnästä saatavat hyödyt on punnittava sydänlihaksen supistumisvireyden kasvavan vähenemisen riskin kanssa. Supistumisvireyden kasvavan vähenemisen ensimmäisen merkin tai oireen ilmaantuessa annosta ei saa nostaa, ja jos katsotaan välttämättömäksi, landiololin anto on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista lääkettä.

Samanaikainen käyttö

Landiololin ja verapamiilin tai diltiatseemin samanaikaista käyttöä ei suositella potilaille, joilla on eteiskammioiden johtumishäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

Landiololia tulee käyttää varoen diabeetikoille tai hypoglykemian yhteydessä. Hypoglykemia on voimakkaampi, kun käytetään vähemmän kardioselektiivisiä beetasalpaajia. Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian esioireita, kuten takykardian. Huimaukseen ja hikoiluun ne eivät kuitenkaan välttämättä vaikuta.

Munuaisten vajaatoiminta

Landiololin päämetaboliitti (M1) erittyy munuaisten kautta, ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kertyminen elimistöön on todennäköistä. Vaikka landiolol-metaboliitilla (M1) ei ole beetasalpaavaa vaikutusta edes annoksilla, jotka ovat 200-kertaisia kanta-aineen annokseen verrattuna, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Kliinisen tutkimuksen tulokset osoittavat, että erityisiä varotoimia ei tarvita, kun landiololia annetaan potilaille, jotka saavat munuaiskorvaushoitoa.

Feokromosytooma

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

Bronkospastinen sairaus

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 titrattava huolellisesti pienimpään tehokkaaseen annokseen. Bronkospasmin ilmaantuessa infuusio on lopetettava välittömästi ja tarvittaessa on annettava β_2 -agonistia. Jos potilas jo käyttää β_2 -agonistia, sen annos voi olla tarpeen arvioida uudelleen.

Perifeeriset verenkiertohäiriöt

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).

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohti, eli se on käytännössä "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kalsiumkanavan salpaajat

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

Rytmihäiriölääkkeet

Landiololin annostitruksessa on noudatettava varovaisuutta, 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).

Diabeteslääkkeet

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 hypoglykemiaan oireet, kuten takykardian.

Anestesia-läkkeet

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

Jos potilaan suonensisäistä tilavuutta ei tiedetä tai jos samanaikaisesti landiololin kanssa käytetään verenpainelääkkeitä (mukaan lukien toista beetasalpaajaa), refleksitakykardia voi vaimentua ja verenpaineen laskun riski voi lisääntyä.

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

Landiololin annostituksessa on noudatettava varovaisuutta, kun landiololia käytetään samanaikaisesti sellaisten anestesia-aineiden kanssa, joilla on sydämen syketaajuutta hidastavia vaikutuksia, tai esteraasin substraattien (esim. suksametoniumkloridin) tai koliniesteraasin estäjien (esim. neostigmiinin) kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi voimistaa sydämen syketaajuutta hidastavaa vaikutusta tai pidentää landiololin vaikutuksen kestoä.

Ihmisen plasmalla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että suksametonin samanaikainen käyttö saattoi suurentaa landiololihydrokloridin maksimipitoisuutta veressä noin 20 %. Antagonistinen inhibiatio saattaa myös pidentää suksametoniumkloridin aiheuttaman neuromuskulaarisen salpauksen kestoä.

Ei-steroidiset tulehduskipuläkkeet (NSAID)

Ei-steroidiset tulehduskipuläkkeet saattavat heikentää beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

On noudatettava erityistä varovaisuutta, jos beetasalpaajia käytetään samanaikaisesti floktafeniinin kanssa.

Läkkeet, joilla on verenpainetta alentava vaikutus (mukaan lukien masennuslääkkeet, psykoosiläkkeet jne.)

Samanaikainen käyttö trisyklisen masennuslääkkeiden, barbituraattien, fenotiatsiinien tai muiden verenpainelääkkeiden kanssa saattaa voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta. Landiololin annos on sovittava huolellisesti yllättävän verenpaineen laskun välttämiseksi. Amisulpridia käyttäessä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Landiololin käyttö ganglionia salpaavien aineiden kanssa voi tehostaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Sympatomimeettiset lääkkeet

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.

Katekoliaamiinia heikentävät aineet

Katekoliaamiinivarastoja tyhjentävillä lääkkeillä tai sympatomimeettistä tonusta vaimentavilla lääkkeillä (kuten reserpiinillä, klonidiinillä 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.

Hepariini

Kun hepariinia annettiin laskimonsisäisesti landiololi-infuusion aikana potilaille, joille suoritettiin sydän- ja verisuonileikkausta, landiololin plasmatasot laskivat 50 % yhdessä hepariinin aiheuttaman verenpaineen laskun ja landiololin verenkiertoajan pidentymisen kanssa. Sykearvot eivät muuttuneet.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden 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).

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).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On olemassa rajallinen määrä tietoja landiololin käytöstä raskaana oleville naisille. Ainoassa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 32 potilasta ja joille oli määrä tehdä keisarileikkaus, 200 mikrogrammaa/kg anestesian induktion yhteydessä annettu landiololi heikensi henkitorven intubaation aiheuttamaa hemodynaamista vastetta. Haittavaikutuksia ei raportoitu. Sikiön Apgar-pisteissä ei havaittu eroja 1 minuutin ja 5 minuutin kohdalla landiololilla hoidettujen ja hoitamattomien potilaiden välillä. Korkean beeta-1-selektiivisyytensä vuoksi landiololi ei vaikuttanut kohdun supistuksiin.

Eläinkokeissa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi landiololin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

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 uteroplasentaalista verenkiertoa ja sikiön kasvua. Vastasyntyntä on seurattava tarkkaan.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Landiololilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (2 382 potilasta) ja markkinoille tulon jälkeen tehdyissä hoitotulosta selvittämissä tutkimuksissa ja käyttäjätutkimuksissa (1 257 potilasta) 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 esiintyvyyden arviointiin).

b. Haittavaikutustaulukko

Infektiot	<i>melko harvinainen</i> : keuhkokuume* <i>harvinainen</i> : välikarsinatulehdus*
Veri ja imukudos	<i>melko harvinainen</i> : trombosytopenia*
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> : eteisvärinä, sydänpysähdys*, sinus pysähdys, takykardia* <i>harvinainen</i> : sydäninfarkti*, kammiotakykardia*, 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*, 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> : poikkeava ALAT-arvo*, poikkeava ASAT-arvo*, lisääntynyt transferaasi*, veren punasolujen poikkeava määrä*, poikkeava hemoglobiiniarvo*, poikkeava hematokriittiarvo*, verihitaleiden poikkeava määrä, veren poikkeava laktaattidehydrogenaasipitoisuus, veren poikkeava ureapitoisuus*, veren kreatiniinipitoisuuden nousu*, poikkeava veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus*, poikkeava kokonaisproteiiniarvo*, poikkeava veren albumiinipitoisuus*, poikkeava veren kaliumpitoisuus*, poikkeava veren kolesteroli*, veren valkosolujen poikkeava määrä* <i>harvinainen</i> : elektrokardiogrammin ST-segmentin lasku, sydänsähkökäyrässä näkyvä T-aallon inversio*, QRS-kompleksin

	<p>piteneminen sydänsähkökäyrässä, kohonnut keuhkovaltimopaine*, alentunut happiosapaine*, virtsan urea lisääntynyt*, poikkeava neutrofiilimäärä, poikkeava veren alkalinen fosfataasi*, poikkeava leukosyyttien alkalinen fosfataasi, poikkeavat vapaiden rasvahappojen pitoisuudet, poikkeava veren kloridipitoisuus, sokeria virtsassa*, poikkeavat veren triglyseridit*, proteiinia virtsassa*</p>
--	--

* Esiintymistiheys perustuu 42 tutkimuksen (eli lumelääke-, aktiivi-, ei-hoitokontrolloidut ja kontrolloimattomat) tutkimuksen yhdistettyyn analyysiin, joissa 2264 potilasta hoidettiin landiololilla.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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 landiololihoitoon ja/tai lisähoidon keskeyttämisen jälkeen.

Kliinisistä tutkimuksista / markkinoille tulon jälkeisistä käyttötutkimuksista raportoidut vakavat 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). Kliinisissä tutkimuksissa ja landiololin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoidut sydänpysähdykset, täydelliset eteis-kammiokatkokset, sinuspysähdykset ja vaikea bradykardia koskivat pääasiassa iäkkäitä potilaita tai potilaita, joilla oli komplikaationa verenpainetauti tai sydäntauti.

Näiden haittavaikutusten ilmetessä tehtävät toimet on kuvattu kohdassa 4.2.

d. Muut erityisryhmät

LANDI-SEP-tutkimuksessa sepsispotilailla landiololiin liittyviä haittavaikutuksia olivat hypotensio (5 tapahtumaa 5/98 [5,1 %] potilaalla), bradykardia (3 tapahtumaa 2/98 [2,0 %] potilaalla) tai sydämen sykkeen lasku (1 tapahtuma 1/98 [1,0 %] potilaalla), sydämen toimintahäiriö (1 tapahtuma 1/98 [1,0 %] potilaalla), matalan sydämen minuuttitilavuuden oireyhtymä (1 tapaus 1/98 [1,0 %] potilaalla), maksaentsyymiarvojen nousu (1 tapahtuma 1/98 [1,0 %] potilaalla), veren maitohapon nousu (1 tapahtuma 1/98 [1,0 %] potilaalla) ja polyuria (1 tapahtuma 1/98 [1,0 %] potilaalla).

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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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, tajunnanmenetyt tai kooma, kouristukset, pahoinvointi, oksentelu, hypoglykemia ja hyperkalemia.

Yliannoksen yhteydessä landiololin anto on lopetettava välittömästi.

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.

Hengityksen tukeminen voi olla tarpeen. Havaittujen kliinisten vaikutusten perusteella seuraavia yleisiä tukitoimenpiteitä on myös harkittava:

- *Bradycardia*: 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, inotrooppiset 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 antagonistiksi (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 eteis-kammiosolmukkeeseen refraktaariaikaa. 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

21 julkaistun kliinisen tutkimuksen tietojen perusteella 1 369 potilasta, joilla oli perioperatiivisia tai paroksysmaalisia supraventrikulaarisia takyarytmioita, hoidettiin landiololilla. Tehon päätetapahtumaksi määritettiin sydämen syketiheyden hidastuminen ja/tai rytmien 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 syketiheys ja verenpaineen hallinta olivat tutkimusten pääasialliset tehon parametrit. Landiololia saaneilla potilailla havaittiin syketiheyden merkittävää hidastumista tai sykepiikkien estoa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rapibloc-valmisteen käytöstä supraventrikulaaristen arytmioiden hoidossa tai estossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tietoa landiololin käytöstä lasten supraventrikulaaristen takyarytmioiden hoitoon on vähän, ja se perustuu julkaistun 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 9 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

Kun landiololia annettiin jatkuvana infuusiona laskimoon, sen pitoisuus veressä saavutti vakaan tilan noin 15 minuutin kuluttua infuusion aloituksesta. Vakaa tila voidaan saavuttaa myös nopeammin (2–5 minuutin kuluessa) käytettäessä hoito-ohjelmaa, jossa infuusion alussa käytetään suurempaa latausannosta 1 minuutin ajan, minkä jälkeen infuusiota jatketaan pienemmällä annoksella.

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla landiololin huippupitoisuus plasmassa yhden bolusannoksen 100 mikrog/kg jälkeen oli 0,294 mikrog/ml. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa 2 tuntia infuusion jälkeen oli 0,2 mikrog/ml, kun infuusionopeus oli 10 mikrog/kg/min, 0,4 mikrog/ml, kun infuusionopeus oli 20 mikrog/kg/min, ja 0,8 mikrog/ml, kun infuusionopeus oli 40 mikrog/kg/min. Tutkimuksessa, jossa oli mukana eteisvärinää tai eteislepatusta sairastavia potilaita, yhdelle potilasryhmälle annettiin 40 mikrog/kg/min:n annoksia enintään 190 minuutin ajan annosta lisäämättä, jolloin saavutettiin plasman huippupitoisuuksia, joiden vaihteluväli oli 0,52–1,77 mikrog/ml. Siinä tutkimusryhmässä, jossa potilaiden annoksia lisättiin 80 mikrog:aan potilaan painokiloa kohden minuutissa 14–174 minuutin ajan, plasmassa havaittujen huippupitoisuuksien vaihteluväli oli 1,51–3,33 mikrog/ml.

Landiololin molekulaaristen ominaisuuksien (pieni, noin 0,5 kDa:n molekyyliaino 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 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 merkityksättömän pientä vaikutusta farmakodynamiikkaan, kun otetaan huomioon landiololin suositeltu enimmäisannos ja infuusion kesto.

Landiololi ja sen M1- ja M2-metaboliitit eivät osoittaneet sytokromi P450 -alatyyppejen (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.

Landiololin kokonaispuhdistuma yhden bolusannoksen 100 mikrog/kg jälkeen oli 66,1 ml/kg/min ja vakaassa tilassa nopeudella 40 mikrog/kg/min annetun 20 tuntia kestäneen jatkuvan infuusion jälkeen 57 ml/kg/min.

Eliminaation puoliintumisaika yhden bolusannoksen 100 mikrog/kg jälkeen oli 3,2 minuuttia ja vakaassa tilassa nopeudella 40 mikrog/kg/min annetun 20 tuntia kestäneen jatkuvan infuusion jälkeen 4,52 minuuttia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus:

Landiololin farmakokineettisten ja farmakodynaamisten ominaisuuksien suhde (pitoisuus-vaikutussuhde) 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 lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Landiololin farmakokineettisiä ominaisuuksia tutkittiin potilailla (n=7), joilla oli septinen sokki ja jotka olivat saaneet munuaiskorvaushoitoa. Dialyytisen puhdistuman osuus landiololin kokonaispuhdistumasta oli noin 2 %, ja sitä pidettiin merkityksettömänä. Landiololin metaboliitin M1 osalta dialyytisen puhdistuman osuus kokonaispuhdistumasta oli noin 30 %. Landiololin ja sen metaboliitin M1:n kertymistä ei havaittu kahdeksan tunnin tutkimusjakson aikana. Kliinisen tutkimuksen tulokset osoittavat, että erityisiä varotoimia ei tarvita, kun landiololia annetaan munuaiskorvaushoitoa saaville potilaille.

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 ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Landiololilla ei todettu lisääntymis- tai kehitystoksisuutta kliinisesti oleellisilla infuusionopeuksilla ja altistustasoilla. Rotilla tehdyssä alkioita ja sikiöitä koskeneessa tutkimuksessa pienin tunnistettu haitaton vaikutustaso (NOAEL) oli 25 mg/kg/min, joka on 100-kertainen suurimpaan kliiniseen infuusionopeuteen nähden.

Landiololin havaittiin erittyvän maitoon imettäville rotille boluksena laskimoon annetun 1 mg/kg landiololiannoksen jälkeen, jolloin pitoisuudet olivat emon plasmassa olevia pitoisuuksia suurempia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)

Natriumhydroksidi E524 (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen 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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön 50 ml:n lasinen (tyypin 1 lasia) injektiopullo, jossa on bromobutyyli- tai klooributyylikumitulppa ja alumiininen repäisyseinä.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo infuusiokuiva-ainetta liuosta varten sisältää 300 mg landiololihydrokloridia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rapibloc-valmistetta ei saa antaa saattamatta sitä käyttökuntoon.

Käyttöohjeet

Valmiste saatetaan käyttökuntoon lisäämällä injektiopulloon 50 ml yhtä alla olevista liuoksista:

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

Valkoinen tai melkein valkoinen kuiva-aine liukenee kokonaan käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Sekoita varovasti, kunnes liuos on kirkasta. Käyttökuntoon saatettu 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(T)

33001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.09.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.06.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rapibloc 300 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 300 mg landiololhydroklorid motsvarande 280 mg landiolol.

Efter beredning (se avsnitt 6.6) innehåller en milliliter 6 mg landiololhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Landiolol är avsett för vuxna för:

- 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.

Infusionen påbörjas vanligtvis med en infusionshastighet på 10–40 mikrogram/kg/minut, vilket kommer att ge hjärtfrekvenssänkande effekt inom 10–20 minuter.

Om snabb hjärtfrekvenssänkande effekt önskas (inom 2 till 4 minuter) kan en valfri laddningsdos om 100 mikrogram/kg/minut under 1 minut övervägas, följt av en kontinuerlig intravenös infusion om 10–40 mikrogram/kg/minut.

Lägre startdoser ska användas för patienter med nedsatt hjärtfunktion och septisk chock. Doseringsanvisningar anges under ”Särskilda patientgrupper” och i det integrerade doseringsschemat.

Maximal dos: Underhållsdosen kan ökas till 80 mikrogram/kg under en begränsad tidsperiod om patientens kardiovaskulära status kräver och möjliggör en sådan dosökning och den maximala dagliga dosen inte överskrids (se avsnitt 5.2).

Rekommenderad maximal daglig dos av landiololhydroklorid är 57,6 mg/kg/dag (t.ex. infusion på 40 mikrogram/kg/minut under 24 timmar).

Det finns begränsad erfarenhet av infusion med landiolol under mer än 24 timmar för doser > 10 mikrogram/kg/min.

Omvandlingsformel för kontinuerlig intravenös infusion: mikrogram/kg/minut till ml/timme (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Måldos (mikrogram/kg/minut) x kroppsvikt (kg)/100 = infusionshastighet (ml/timme)

Omvandlingstabell (exempel):

kg kroppsvikt	1 µg/kg/min	2 µg/kg/min	5 µg/kg/min	10 µg/kg/min	20 µg/kg/min	30 µg/kg/min	40 µg/kg/min	
40	0,4	0,8	2	4	8	12	16	ml/h
50	0,5	1	2,5	5	10	15	20	ml/h
60	0,6	1,2	3	6	12	18	24	ml/h
70	0,7	1,4	3,5	7	14	21	28	ml/h
80	0,8	1,6	4	8	16	24	32	ml/h
90	0,9	1,8	4,5	9	18	27	36	ml/h
100	1	2	5	10	20	30	40	ml/h

Valfri administrering av bolusdos för hemodynamiskt stabila patienter:

Omvandlingsformel från 100 mikrogram/kg/minut till ml/timme (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Laddningsdos infusionshastighet (ml/timme) under 1 minut = kroppsvikt (kg)

(Exempel: laddningsdos 70 ml/timme under 1 minut för en patient som väger 70 kg)

Om en biverkning uppstår (se avsnitt 4.8) ska dosen av landiolol minskas eller infusionen avbrytas och patienterna ges lämplig medicinsk vård vid behov. Vid fall av hypotension eller bradykardi kan administreringen av landiolol inledas på nytt med en lägre dos efter att blodtryck och hjärtfrekvens har återgått till en godtagbar nivå. Hos patienter med lågt systoliskt blodtryck krävs extra försiktighet vid anpassning av dosen och under underhåll av infusionen.

Övergång till ett annat läkemedel: Efter att tillräcklig kontroll av hjärtfrekvensen och ett stabilt kliniskt tillstånd har uppnåtts kan övergång till andra läkemedel (t.ex. orala antiarytmika) genomföras. När landiolol ersätts med andra läkemedel ska läkaren noggrant beakta produktinformationen och doseringen för det andra läkemedlet. Landiololdosen kan minskas enligt följande vid byte till annat läkemedel:

- Inom den första timmen efter att den första dosen av det andra läkemedlet administrerats ska infusionshastigheten av landiolol minskas med hälften (50 %).

- Efter administrering av den andra dosen av det andra läkemedlet ska patientens svar observeras och om tillfredsställande kontroll bibehålls under åtminstone en timme kan infusionen med landiolol avbrytas.

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.

Hjärtsvikt

Hos patienter med nedsatt vänsterkammerfunktion (LVEF <40 %, CI 2,5 l/min/m², NYHA 3-4) t.ex. efter hjärtoperation, under pågående ischemi eller vid septiska tillstånd, har lägre doser använts för att uppnå kontroll av hjärtfrekvens. Lägre startdos på 1 mikrogram/kg/minut kan stegvis ökas under noggrann blodtryckskontroll upp till 10 mikrogram/kg/minut. Vid noggrann hemodynamisk övervakning och om patientens kardiovaskulära status tolererar det, kan vid behov ytterligare dosökningar övervägas.

Septisk chock

Hos patienter med septisk chock har lägre doser från 1 mikrogram/kg/minut upp till högst 40 mikrogram/kg/minut använts för att uppnå kontroll över hjärtfrekvensen. Dosen ökades i steg om 1 mikrogram/kg/minut med ett minsta dosintervall på 20 minuter under noggrann övervakning av blodtrycket.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för landiolol för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Data som för tillfället finns tillgängliga beskrivs i avsnitt 5.2, men inga doseringsrekommendationer kan ges.

Administreringssätt

Rapibloc ska beredas före administrering (för instruktioner se avsnitt 6.6) och användas omedelbart efter öppnandet (se avsnitt 4.4 och 6.3).

Rapibloc får inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

Landiolol ska administreras intravenöst via en central eller perifer infart och ska inte administreras genom samma intravenösa infart som andra läkemedel (se avsnitt 6.6).

Till skillnad från andra betablockerare uppstod inte abstinensstakykardi som följd av snabb utsättning efter 24 timmars kontinuerlig infusion med landiolol. Patienterna ska ändå övervakas noggrant när administreringen av landiolol avbryts.

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 som inte anses ha samband med arytmin
- Lunghypertension
- Obehandlad feokromocytom
- Akut astmaattack
- Svår metabolisk acidosis som inte går att behandla

4.4 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår bradykardi (mindre än 50 slag i minuten)
- Sjuk sinusknuta
- Svåra störningar av atrioventrikulär (AV)-nodal ledningsförmåga (utan pacemaker): andra eller tredje gradens AV-block
- Kardiogen chock
- Svår hypotension
- Okompenserad hjärtsvikt som inte anses ha samband med arytmin
- Lunghypertension
- Obehandlad feokromocytom
- Akut astmaattack
- Svår metabolisk acidosis som inte går att behandla

4.4 Varningar och försiktighet

Rapibloc ska beredas före administrering och användas omedelbart efter öppnandet (se avsnitt 6).

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

Övervakning

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

Preexcitationssyndrom

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.

Första gradens hjärtblock

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

Prinzmetals angina

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

Hjärtsvikt och hemodynamiskt försämrade patienter

Användning av landiolol för kontroll av ventrikulär respons hos patienter med supraventrikulära arytmier ska ske med försiktighet hos patienter med (redan befintlig) hjärtsvikt eller om patienten har försämrad hemodynamisk funktion eller tar andra läkemedel som minskar något eller allt av följande: perifert motstånd, hjärtmuskelfyllning, hjärtmuskelsammandragning eller elektrisk impulsspridning i hjärtmuskeln. Fördelarna av eventuell frekvenskontroll ska vägas mot risken för ytterligare minskad hjärtmuskelsammandragning. Vid det första tecknet eller symtomet på ytterligare försämring ska dosen inte ökas och, om det anses nödvändigt, ska landiolol sättas ut och patienten ges lämplig medicinsk vård.

Samtidig administrering

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

Diabetespatienter

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

Nedsatt njurfunktion

Landiolols huvudsakliga metabolit (M1) utsöndras via njurarna och ackumuleras sannolikt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Även om landiololmetaboliten (M1) inte har några betablockerande egenskaper, ens vid doser som är 200 gånger så höga som moderssubstansen, ska landiolol användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Resultaten av en klinisk studie tyder på att inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs vid administrering av landiolol till patienter som genomgår njurbytesterapi.

Feokromocytom

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

Bronkospastisk sjukdom

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 infusionen avbrytas omedelbart och en beta-2-agonist ska administreras om nödvändigt. Om patienten redan använder ett beta-2-receptorstimulerande medel kan det vara nödvändigt att omvärdera doseringen av detta medel.

Perifera cirkulationsstörningar

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).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kalciumantagonister

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.

Antiarytmika

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).

Antidiabetika

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 läkemedel (inklusive andra betablockerande medel) administreras samtidigt med landiolol kan reflex-takykardi dämpas och risken för hypotension öka.

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 hjärtfrekvenssänkande effekt, esterassubstrat (t.ex. suxametonklorid) eller kolinesterashämmare (t.ex. neostigmin) eftersom samtidig administrering kan förstärka den hjärtfrekvenssänkande effekten eller förlänga verknings tiden 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 verkningstiden för neuromuskulär blockad inducerad av suxametonklorid.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

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

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

Läkemedel med blodtryckssänkande effekter (inklusive antidepressiva läkemedel, an tipsykotika etc.)

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. Särskild försiktighet måste iaktas vid användning av amisulprid.

Kombinationen av landiolol med ganglieblockerande medel kan förstärka den hypotensiva effekten.

Sympatomimetiska läkemedel

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

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.

Heparin

När heparin administrerades intravenöst under infusion med landiolol hos patienter som genomgick kardiiovaskulär 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.

Interaktion med andra läkemedel

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

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).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd tillgängliga data från användningen av landiolol till gravida kvinnor. I den enda placebokontrollerade kliniska studien med 32 patienter schemalagda för kejsarsnitt administrerades 200 mikrogram/kg landiolol när anestesi inducerades. Detta dämpade det hemodynamiska svaret orsakat av inläggningen av endotrakealtub. Inga biverkningar rapporterades. Inga skillnader i fetala apgarpoäng vid 1 minut och 5 minuter observerades mellan landiololbehandlade och obehandlade patienter. På grund av dess höga beta-1-selektivitet påverkade landiolol inte livmodersammandragningarna. Djurstudier tyder inte på kliniskt relevanta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av landiolol 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 placentalcirkulation och fostertillväxten övervakas. Det nyfödda barnet måste övervakas noggrant.

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 till nytta med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

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 från kliniska prövningar (2 382 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>mindre vanliga:</i> trombocytopeni*
Metabolism och nutrition	<i>mindre vanliga:</i> hyponatremi* <i>sällsynta:</i> hyperglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	<i>mindre vanliga:</i> hjärnischemi*, huvudvärk

	<i>sällsynta</i> : hjärninfarkt, cerebrovaskulär händelse, krampanfall
Hjärtat	<i>vanliga</i> : bradykardi <i>mindre vanliga</i> : förmaksflimmer, hjärtstillestånd*, sinusstillestånd, takykardi* <i>sällsynta</i> : hjärtinfarkt*, kammartakykardi*, låg hjärtminutvolym*, atrioventrikulärt 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*, hyperbilirubinemi*
Hud och subkutan vävnad	<i>sällsynta</i> : erytem, kallsvette*
Muskuloskeletal systemet och bindväv	<i>sällsynta</i> : muskelspasmer
Njurar 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> : avvikande alaninaminotransferas (ALAT)*, avvikande aspartataminotransferas (ASAT)*, förhöjt transferas, 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 kalium i blodet*, avvikande kolesterol i blodet*, onormalt antal vita blodkroppar i blodet* <i>sällsynta</i> : ST-sänkning i elektrokardiogram, negativa T-vågor i elektrokardiogram*, förlängt QRS-komplex på EKG, förhöjt lungartärtryck*, sänkt PO ₂ *, förhöjt urea i urinen*, onormalt antal neutrofiler, avvikande alkaliskt fosfat i blodet*, avvikande leukocyt alkaliskt fosfat, avvikande fria fettsyror, avvikande klorid i blodet, glukos i urinen*, avvikande triglycerider i blodet*, protein i urinen*

*Frekvensen baseras på en poolad analys av 42 studier (dvs. placebokontrollerade och aktivkontrollerade studier, studier med en kontrollgrupp som inte fick någon behandling samt studier utan kontrollgrupp), i vilka 2 264 patienter behandlades med landiolol.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

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/användarundersökningar 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, som har rapporterats i kliniska prövningar och vid uppföljning efter marknadsintroduktion vid behandling med landiolol, 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.

d. Andra särskilda populationer

I LANDI-SEP-studien på patienter med sepsis inkluderade landiololrelaterade biverkningar hypotension (5 händelser hos 5/98 [5,1 %] patienter), bradykardi (3 händelser hos 2/98 [2,0 %] patienter) eller sänkt hjärtfrekvens (1 händelse hos 1/98 [1,0 %] patienter), nedsatt hjärtfunktion (1 händelse hos 1/98 [1,0 %] patienter), syndrom med låg hjärtminutvolym (1 händelse hos 1/98 [1,0 %] patienter), förhöjda leverenzym (1 händelse hos 1/98 [1,0 %] patienter), förhöjd mjölksyra i blodet (1 händelse hos 1/98 [1,0 %] patienter) och polyuri (1 händelse hos 1/98 [1,0 %] patienter).

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 administreringen av landiolol omedelbart avbrytas.

Hur lång tid det tar för symtom som orsakats av överdosering att försvinna beror på administrerad mängd landiolol. Även om landiolols hjärtfrekvenssänkande effekt avtar snabbt efter att administrationen utsatts, kan det ta längre tid än de 30 minuter som observerats vid avbrott av behandling med landiolol vid en terapeutisk dosnivå. Konstgjord andning kan vara nödvändig. 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. I 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

Baserat på data från 21 publicerade kliniska studier behandlades 1 369 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.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt skyldigheten att lämna in resultat från studier med Rapibloc i en eller flera undergrupper av pediatrik population för behandling eller förebyggande av supraventrikulära arytmier. Se avsnitt 4.2 för information om användning i pediatrik population.

Data från behandling av supraventrikulär takyarytmi med landiolol hos barn 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 9 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

När landiolol administreras med kontinuerlig intravenös infusion uppnås steady state-koncentration i blodet ungefär 15 minuter efter att administreringen påbörjats. Steady state kan också uppnås snabbare (på upp till 2-5 minuter) med scheman som har en högre laddningsdos som infunderas under 1 minut följt av kontinuerlig infusion med lägre dos.

Absorption

Hos friska frivilliga var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av landiolol 0,294 mikrogram/ml efter en enkel bolusdos av landiolol om 100 mikrogram/kg. Motsvarande steady-state plasmakoncentrationer efter 2 timmars infusion av 10, 20 och 40 mikrogram/kg/minut var 0,2, 0,4 respektive 0,8 mikrogram/ml.

I en studie som omfattade patienter med förmaksflimmer eller förmaksfladder fick en grupp doser om 40 mikrogram/kg/minut i upp till 190 minuter utan dosökning, vilket ledde till maximala plasmakoncentrationer på 0,52 till 1,77 mikrogram/ml. I studiegruppen som fick doser som ökades till 80 mikrogram/kg/minut i 14 till 174 minuter sågs maximala plasmakoncentrationer på 1,51 till 3,33 mikrogram/ml.

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 aceton, och en karboxylsyra (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 moderssubstanten, vilket tyder på försumbar effekt på farmakodynamiken med hänsyn till maximal rekommenderad dos för landiolol. Varken moderssubstanten 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-/elimineringssvägen 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 efter en enkel bolusdos av landiolol om 100 mikrogram/kg, och 57 ml/kg/minut vid steady state efter 20 timmars kontinuerlig landiololinfusion om 40 mikrogram/kg/min.

Elimineringshalveringstiden för landiolol var 3,2 minuter efter en enkel bolusdos av landiolol om 100 mikrogram/kg, och 4,52 minuter efter en 20 timmars kontinuerlig landiololinfusion om 40 mikrogram/kg/minut.

Linjäritet/icke-linjäritet

Landiolol uppvisade ett linjärt förhållande mellan farmakokinetik och farmakodynamik (koncentrationseffekt) 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 lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion har inte utvärderats.

Landiolols farmakokinetiska egenskaper studerades hos patienter (n = 7) med septisk chock som genomgick njurbytesterapi. Dialysclearance bidrog till landiolols totala clearancevärde med cirka 2 % och ansågs försumbart. För landiololmetaboliten M1 bidrog dialysclearance till det totala clearancevärdet med cirka 30 %. Ingen ackumulering av landiolol och dess metabolit M1 observerades under studieperioden på 8 timmar. Resultaten av den kliniska studien tyder på att inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs vid administrering av landiolol till patienter som genomgår njurbytesterapi.

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 (enkel dos och upprepad dosering) och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Landiolol uppvisade inte, varken reproduktions- eller utvecklingstoxicitet vid kliniskt relevanta infusionshastigheter och exponeringsnivåer. Det lägsta identifierade NOAEL-värdet var 25 mg/kg/min i en embryo-/fosterutvecklingsstudie på råttor, vilket är 100 gånger över den maximala kliniska infusionshastigheten.

Utsöndring av landiolol i mjölk observerades efter en intravenös bolusdos på 1 mg/kg till lakterande råttor, där nivåerna i mjölken överskred plasmakoncentrationerna hos moderdjuret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol E421

Natriumhydroxid E524 (för justering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning 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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml injektionsflaska av färglöst glas (typ I) med gummipropp av brombutyl eller klorobutyl och flip-off försegling av aluminium.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska med pulver till infusionsvätska, lösning, innehåller 300 mg landiololhydroklorid.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rapibloc får inte administreras utan att först beredas.

Instruktioner för användning

Bered en injektionsflaska med 50 ml av en av följande lösningar:

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

Det vita till nästan vita pulvret löser upp sig helt efter beredning. Blanda varsamt tills en klar lösning erhålls. Beredd 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

33001

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

29.03.2024