

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rapibloc 10 mg/ml koncentrat till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös till gulaktig lösning utan synliga partiklar.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Landiolol är avsett för vuxna för behandling av

- 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 måste anpassas individuellt.

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

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår bradykardi (mindre än 50 slag i minuten)
- Sjuka sinus-syndrom
- Svåra störningar av atrioventrikulär (AV)-nodal ledningsförmåga (utan pacemaker): 2:a eller 3:e gradens AV-block
- Kardiogen chock
- Svår hypotension
- Okompenserad hjärtsvikt
- Lunghypertension
- Obehandlad feokromocytom

- Akut astmaattack
- Svår metabolisk acidosis som inte går att behandla

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Övervakning

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

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 den atrioventrikulära överledningstiden 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, alfareceptormedierad sammandragning av kransartärerna. Icke-selektiva betablockerare ska inte användas hos dessa patienter, och beta-1-selektiva receptorblockerare endast med yttersta försiktighet.

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

Hjärtsvikt och patienter med nedsatt hemodynamisk funktion

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

Samtidig administrering

Administrering av landiolol tillsammans med verapamil och diltiazem rekommenderas inte för patienter med atrioventrikulära överledningsavvikelser (se även avsnitt 4.5).

Patienter med diabetes

Landiolol ska ges med försiktighet till diabetiker eller vid hypoglykemi. Med mindre hjärtselektiva betablockerare blir hypoglykemin mer allvarlig. Betablockerare kan maskera vissa prodromalsymtom på hypoglykemi, exempelvis takykardi, medan yrsel och svettningar kan vara opåverkade.

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 modersubstansen, ska landiolol användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Resultaten av en klinisk studie tyder på att det inte krävs några särskilda försiktighetsåtgärder vid administrering av landiolol till patienter med kontinuerlig njurersättningsterapi.

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 inga ytterligare landiololdoser ges och beta-2-agonister ska om nödvändigt administreras. Om patienten redan använder ett beta-2-receptorstimulerande medel kan det vara nödvändigt att omvärdera doseringen av detta medel.

Perifera cirkulationsstörningar

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

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

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

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

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 medel (däribland andra betablockerare) administreras samtidigt med landiolol kan reflextakykardi 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 bradykardisk effekt, esterassubstrat (t.ex. suxametonklorid) eller kolinesterashämmare (t.ex. neostigmin) eftersom samtidig administrering kan förstärka den bradykardiska effekten eller förlänga verkningstiden 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 medel (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 effekt (däribland antidepressiva och antipsykotiska medel)

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 iakttas vid användning av amisulprid.

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

Sympatomimetika

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 kardiovaskulär kirurgi minskade nivåerna av landiolol i plasma med 50 % tillsammans med en heparin-inducerad blodtryckssänkning och en ökning av omloppstiden i blodet för landiolol. Hjärtfrekvensen ändrades inte i denna situation.

Interaktioner med övriga 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 begränsade data från användning av Rapibloc koncentrat till gravida kvinnor. Den enda placebokontrollerade kliniska studien omfattande 32 patienter som planerats att genomgå kejsarsnitt. Till dessa administrerades 200 mikrogram/kg landiolol vid tiden för induktion av narkos, vilket dämpade den hemodynamiska responsen orsakad av inläggning av endotrakealtub. Inga negativa händelser rapporterades. Inga skillnader kunde iaktas mellan patienter som fick eller inte fick landiolol, vad gällde apgarpoäng vid 1 min respektive 5 min. Eftersom landiolol har hög beta-1-selektivitet var livmoderns sammandragningar opåverkade. Djurstudier tyder inte på kliniskt relevanta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör användning av landiolol helst undvikas under graviditet. Baserat på betablockerande medels farmakologiska verkan ska biverkningar på fostret och det nyfödda barnet (särskilt hypoglykemi, hypotension och bradykardi) beaktas under graviditetens senare del.

Om behandling med landiolol bedöms vara nödvändig ska placentacirkulation och fostertillväxten övervakas. Det nyfödda barnet måste övervakas noggrant.

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna i publicerad litteratur från kliniska prövningar (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> onormalt höga blodsockernivåer

Centrala och perifera nervsystemet	<i>mindre vanliga</i> : hjärniskemi*, huvudvärk <i>sällsynta</i> : cerebral infarkt, cerebrovaskulär händelse, anfall
Hjärtat	<i>vanliga</i> : bradykardi <i>mindre vanliga</i> : förmaksflimmer, hjärtstillestånd*, sinusarrest, takykardi* <i>sällsynta</i> : hjärtinfarkt*, ventrikulär takykardi*, syndrom med låg hjärtminutvolym*, atrioventrikulär block*, höger grenblock*, supraventrikulära extraslag, ventrikulära extraslag
Blodkärl	<i>vanliga</i> : hypotension <i>mindre vanliga</i> : hypertension* <i>sällsynta</i> : chock*, värmevallning*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>mindre vanliga</i> : pulmonellt ödem <i>sällsynta</i> : astma*, andningspåverkan*, andningssjukdom*, bronkospasm, andnöd*, hypoxi*
Magtarmkanalen	<i>mindre vanliga</i> : kräkningar, illamående <i>sällsynta</i> : obehag i buken, flytning i mun, dålig andedräkt
Lever och gallvägar	<i>mindre vanliga</i> : leversjukdom*, hyperbilirubinemi*
Hud och subkutan vävnad	<i>sällsynta</i> : erytem, kallsvette*
Muskuloskeletala 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> : pyrexia*, frossa*, obehag i bröstorgen*, smärta vid administreringsställe <i>ingen känd frekvens</i> : smärta vid applikationsställe, reaktion vid injektionsställe, tryckkänsla
Undersökningar och provtagningar	<i>vanliga</i> : sänkt blodtryck <i>mindre vanliga</i> : onormalt alaninaminotransferas (ALAT)*, onormalt aspartataminotransferas (ASAT)*, förhöjt transferas, onormalt antal röda blodkroppar*, onormalt hemoglobin*, onormal hematokrit*, onormalt trombocytantal, onormalt blodlaktatdehydrogenas, onormalt blodurea*, förhöjt blodkreatinin*, onormalt kreatininfosfokinas i blod*, onormalt totalt protein*, onormalt albumin i blod*, onormalt blodkalium*, onormalt blodkolesterol*, onormalt antal leukocyter* <i>sällsynta</i> : sänkning av ST-sträcka på elektrokardiogram, inverterad T-våg på elektrokardiogram*, förlängt QRS-komplex på elektrokardiogram, förhöjt lungartärtryck*, minskat PO ₂ *, förhöjd urea i urin*, onormalt antal neutrofila granulocyter, onormalt alkaliskt fosfat i blod*, onormalt leucocytalkaliskt fosfat, onormala fria fettsyror, onormalt blodklorid, glukos i urin*, onormal mängd blodtriglycerider*, förekomst av protein i urin*

* Frekvensen baseras på en sammanslagen analys av 42 studier (d.v.s. placebokontrollerade studier, studier där kontrollgrupp fått aktiv eller ingen behandling, liksom okontrollerade studier), 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 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 patientgrupper*

I studien LANDI-SEP omfattande patienter med sepsis förekom landiolol-relaterade negativa händelser, däribland hypotension (5 händelser bland 98 [5,1 %] patienter), bradykardi (3 händelser bland 98 [2 %] patienter) eller sänkt hjärtfrekvens (1 händelse bland 98 [1 %] patienter), hjärtdysfunktion (1 händelse bland 98 [1 %] patienter), syndrom med låg hjärtminutvolym (1 händelse bland 98 [1 %] patienter), förhöjt leverenzym (1 händelse bland 98 [1 %] patienter), förhöjd mjölksyra i blod (1 händelse bland 98 [1 %] patienter) samt polyuri (1 händelse bland 98 [1 %] 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).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Vid fall av överdos ska inga ytterligare doser landiolol administreras.

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

- *Bradykardi:* atropin eller andra antikolinergiska läkemedel ska ges intravenöst följt av ett beta-1-stimulerande medel (t.ex. dobutamin). Om bradykardin inte kan behandlas tillräckligt kan det vara nödvändigt med en pacemaker.

- *Bronkospasm*: nebuliserad beta-2-sympatomimetika ska ges. Om denna behandling inte är tillräcklig kan intravenös beta-2-sympatomimetika eller aminofyllin övervägas.
- *Symtomatisk hypotension*: vätskor och/eller pressorsubstanter 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

Landirolol 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 avfyring 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

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

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

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

I en retrospektiv analys behandlades 12 patienter i åldern 4 dagar till 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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Landiolol metaboliseras genom hydrolys av estergruppen i landiolol. *In vitro*- och *in vivo*-data tyder på att landiolol huvudsakligen metaboliseras i plasma genom pseudokolinesteraser och karboxylesteraser. Hydrolys leder till frigöring av en ketal (alkoholkomponent) som spjälks vidare till glycerol och aceton, och en karboxylsyrakomponent (metabolit M1) som genom betaoxidation omvandlas till metabolit M2 (en substituerad bensoesyra). Den beta-1-adrenoreceptorblockerande aktiviteten av landiololmetaboliterna M1 och M2 är högst 1/200 av aktiviteten för modersubstansen, vilket tyder på försumbar effekt på farmakodynamiken med hänsyn till maximal rekommenderad dos för landiolol.

Varken modersubstansen landiolol eller metaboliterna M1 eller M2 uppvisade någon hämmande effekt på den metaboliska aktiviteten av olika cytokrom P450-enzym (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4) *in vitro*. Hos råttor påverkades cytokrom P450-innehållet inte av upprepad intravenös administrering av landiolol. Det finns inga tillgängliga data avseende eventuell effekt av landiolol eller dess metaboliter på CYP P450-induktion eller tidsberoende hämning.

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion har inte utvärderats. De farmakokinetiska egenskaperna hos landiolol studerades hos patienter (n = 7) med septiskt chock vilka genomgick kontinuerlig njurersättningssterapi. Dialysens bidrag till total clearance av landiolol var

2 %, vilket bedömdes som försumbart. För landiolol-metaboliten M1, var dialysens bidrag till total clearance cirka 30 %. Ingen ackumulering av landiolol eller metaboliten M1 observerades under den 8 timmar långa undersökningen. Resultaten av den kliniska studien tyder på att inga särskilda försiktighetsåtgärder behövs vid administrering av landiolol till patienter som genomgår kontinuerlig njurersättningssterapi.

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 och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Landiolol uppvisade ingen reproduktions- eller utvecklingstoxicitet vid kliniskt relevanta infusionshastigheter och exponeringsnivåer. Lägsta identifierade NOAEL var 25 mg/kg/min, i en studie på embryo och foster hos råttor, vilket är 100 gånger högre än den maximala kliniska infusionshastigheten.

Utsöndring av landiolol i mjölk observerades efter intravenös bolusadministrering av 1 mg/kg till lakterande råttor, samtidigt som nivåerna i mjölken överskred plasmanivåerna hos modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

18 månader.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml injektionsflaska av färglöst glas (typ 1), innehållande 2 ml koncentrat till injektionsvätska, lösning. Injektionsflaskorna är förslutna med proppar av brombutylgummi och förseglade med kapsyler av aluminium.

Förpackningsstorlek: fem injektionsflaskor per ytterkartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rapibloc koncentrat får inte administreras utspädd.

Endast för engångsbruk.

Instruktioner för användning

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

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

Information om pH och osmolalitet för bruksfärdig landiolollösning:

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52383

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-10-20

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-06-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-13