

19. januar 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rapibloc, koncentrat til injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29591

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rapibloc

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat indeholder 10 mg landiololhydrochlorid svarende til 9,35 mg landiolol.

Hver ampul med 2 ml koncentrat indeholder 20 mg landiololhydrochlorid svarende til 18,7 mg landiolol.

Efter fortynding (se pkt. 6.6) har opløsningen en koncentration på 2 mg/ml landiololhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Rapibloc indeholder 672 mg ethanol (96 %) pr. maksimal enkeltdosis (beregnet for en patient på 70 kg). Se pkt. 4.4.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium og mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natrium- og kaliumfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til gullig væske, fri for synlige partikler.

Rapibloc har en pH på 6,9 og en osmolalitet på 8,13 Osm/l.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Supraventrikulær takykardi og hurtig regulering af ventrikelhastighed hos patienter med atrieflimren eller atrieflagren peri- eller postoperativt eller i andre situationer, hvor der ønskes kortvarig regulering af ventrikelhastigheden med et korttidsvirkende lægemiddel.
* Ikke-kompenseret sinustakykardi, hvor lægen vurderer, at den hurtige hjertefrekvens kræver særlige indgreb.
* Landiolol er ikke beregnet til brug ved kroniske lidelser.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Landiolol er beregnet til intravenøs anvendelse under monitorering. Landiolol må kun administreres af særligt uddannet sundhedspersonale. Dosering af landiolol skal justeres individuelt.

Administrer en intravenøs bolusinjektion på 0,1-0,3 mg/kg legemsvægt. Som startdosis anbefales 0,1-0,2 mg/kg legemsvægt. Den bradykardielle virkning kan vare mellem 5 og 20 min. I tilfælde af utilstrækkelig virkning øges dosis til 0,2 eller 0,3 mg/kg legemsvægt.

Bolusadministration kan gentages efter behov op til en maksimal daglig dosis på 100 mg/patient/dag. Denne dosis kan opdeles i 5-15 doser pr. dag (5 × 20 mg/patient/dosis svarende til 5 × 0,3 mg/kg legemsvægt til 15 × 7 mg/patient/dosis svarende til 15 × 0,1 mg/kg legemsvægt).

Ved behov for en længere administrationsvarighed anvendes en landiololinfusion baseret på Rapibloc pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvis der opstår bivirkninger (se pkt. 4.8), bør yderligere landiololdoser reduceres eller undgås, og patienten skal gives relevant medicinsk behandling efter behov. Hos patienter med et lavt systolisk blodtryk skal der udvises ekstra forsigtighed ved justering af dosis.

Særlige populationer

*Ældre (≥ 65 år)*

Ingen dosisjustering påkrævet.

*Nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering påkrævet (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er begrænsede oplysninger om behandling af patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Det anbefales at indlede infusionen med den lavere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion uanset sværhedsgrad.

Rapibloc indeholder alkohol (se pkt. 2 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Landiolols sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Rapibloc indeholder ethanol og frarådes derfor til brug i den pædiatriske population (se pkt. 4.4). Det kan være mere hensigtsmæssigt at administrere en anden lægemiddelform (dvs. Rapibloc pulver til infusionsvæske, opløsning) til denne population. De foreliggende data for denne lægemiddelform er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Rapibloc i ampuller er kun til engangsbrug. Lægemidlet skal fortyndes inden administration (se instruktion i pkt. 6.6).

Landiolol må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Landiolol skal administreres intravenøst. Subkutan eller venøs perivaskulær eller intraarteriel injektion skal undgås. For undgå risikoen for lokal toksicitet skal landiolol til intravenøs anvendelse injiceres direkte i en stor, central eller perifer vene gennem en stor kanyle eller et intravenøst kateter. Landiolol må ikke administreres via den samme intravenøse adgang som andre lægemidler (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svær bradykardi (under 50 slag/minut)
* Syg sinus-syndrom
* Alvorlig overledningsforstyrrelse i AV-knuden (uden pacemaker): AV-blok grad II eller III
* Kardiogent shock
* Svær hypotension
* Dekompenseret hjertesvigt
* Pulmonal hypertension
* Ubehandlet fæokromocytom
* Akut astmaanfald
* Svær metabolisk acidose, som ikke kan korrigeres

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Rapibloc skal fortyndes inden administration (se pkt. 6.6).

Rapibloc er hyperosmolært og kan medføre risiko for trombophlebitis, og injektionsstedet skal overvåges. Ekstravasation skal undgås. Hvis der konstateres ekstravasation, skal det behandles korrekt. I tilfælde af en utilsigtet ekstavaskulær injektion anvendes et andet injektionssted.

Landiolol skal anvendes med forsigtighed til diabetikere i tilfælde af hypoglykæmi. Hypoglykæmi er mere alvorlig med betablokkere, der er mindre kardioselektive. Betablokkere kan maskere prodromalsymptomer på hypoglykæmi såsom takykardi. Svimmelhed og svedafsondring påvirkes dog ikke nødvendigvis.

Den hyppigste observerede bivirkning er hypotension, som hurtigt kan reverseres via dosisreduktion eller seponering.

Det anbefales at sikre kontinuerlig monitorering af blodtryk og ekg hos alle patienter, der behandles med landiolol.

Betablokkere bør undgås til patienter med præ-ekscitationssyndrom i kombination med atrieflimren. Hos disse patienter kan en betablokade af AV-knuden medføre, at den elektriske impuls overledes hurtigere gennem den accessoriske ledningsbane og kan udløse ventrikelflimren.

Grundet betablokkeres negative virkning på overledningstiden bør de kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af grad I (se også pkt. 4.3).

Samtidig administration af landiolol og verapamil eller diltiazem frarådes hos patienter med forstyrrelser i den atrioventrikulære overledning (se også pkt. 4.5).

Betablokkere kan øge antallet og varigheden af anginaanfald hos patienter med Prinzmetals angina pga. ikke-kompenseret alfareceptormedieret koronararterie­vasokonstriktion. Hos disse patienter må non-selektive betablokkere ikke anvendes, og beta1-selektive blokkere må kun anvendes med yderste forsigtighed.

Ved kongestivt hjertesvigt indebærer brug af betablokade en mulig risiko for yderligere undertrykkelse af myokardiets kontraktilitet og fremkaldelse af et mere alvorligt svigt. Infusion af yderligere landiololdoser skal afbrydes ved det første tegn eller symptom på forestående hjertesvigt, og patienten skal gives relevant medicinsk behandling.

Brug af landiolol til regulering af ventrikulært respons hos patienter med supraventrikulær arytmi skal ske med forsigtighed, når patienten er hæmodynamisk kompromitteret eller tager andre lægemidler, der reducerer et eller alle af følgende: perifer resistens, myokardiefyldning, myokardiekontraktilitet eller overførsel af elektriske impulser i myokardiet.

Landiolols primære metabolit udskilles gennem nyrerne og vil med stor sandsynlighed ophobes hos patienter med nedsat nyrefunktion. Selv om denne metabolit ikke har nogen betablokerende aktivitet, selv ved doser der er 200 gange højere end modersubstansen, skal landiolol anvendes med forsigtighed hos patienter med utilstrækkelig nyrefunktion.

Landiolol skal anvendes med forsigtighed og kun efter forudgående behandling med alfareceptorblokkere hos patienter med fæokromocytom (se også pkt. 4.3).

Patienter med bronkospastisk sygdom må generelt ikke få betablokkere. På grund af den høje relative beta-1-selektivitet og titrerbarhed kan landiolol anvendes med forsigtighed til sådanne patienter. Landiolol skal justeres omhyggeligt for at opnå den lavest mulige effektive dosis. I tilfælde af bronkospasme må der ikke administreres yderligere landiololdoser, og en beta-2-agonist skal administreres, hvis det er nødvendigt. Såfremt patienten allerede bruger et beta-2-receptor-stimulerende middel, kan det være nødvendigt at genoverveje dosis af dette middel.

Hos patienter med perifere kredsløbsforstyrrelser (Raynauds sygdom eller syndrom, claudicatio intermittens) skal betablokkere anvendes med yderste forsigtighed, da forværring af disse sygdomme kan forekomme.

Betablokkere kan forøge både følsomheden over for allergener og sværhedsgraden af anafylaktiske reaktioner. Patienter, der anvender betablokkere, responderer muligvis ikke på den sædvanlige dosis af adrenalin, der anvendes til at behandle anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.5).

Rapibloc indeholder 672 mg ethanol (96 %) pr. maksimal enkeltdosis (beregnet for en patient på 70 kg), hvilket svarer til mindre end 17 ml øl eller 7 ml vin pr. dosis.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Calciumantagonister såsom dihydropyrinderivater (f.eks. nifedipin) kan øge risikoen for hypotension. Hos patienter med hjerteinsufficiens kan samtidig behandling med betablokerende midler føre til hjertesvigt. Omhyggelig justering af landiolol og relevant hæmodynamisk overvågning anbefales.

Administration af landiolol skal justeres forsigtigt ved samtidig anvendelse af verapamil, diltiazem, klasse I antiarytmika, amiodaron eller digitalispræparater, idet samtidig administration kan medføre overdreven undertrykkelse af hjertefunktionen og/eller atrioventrikulære overledningsabnormiteter.

Landiolol må ikke anvendes samtidig med verapamil eller diltiazem hos patienter med atrioventrikulære overledningsabnormiteter (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af landiolol og insulin eller orale antidiabetika kan påvirke den blodsukkersænkende virkning. Blodsukkerniveauerne skal overvåges, når disse lægemidler administreres samtidig, idet en betaadrenerg blokade kan maskere tegn på hypoglykæmi såsom takykardi.

*Lægemidler, der anvendes under anæstesi*

Fortsat brug af betablokkeren under induktion af narkose, intubation og afbrydelse af narkose, reducerer risikoen for arytmi.

Hvis patientens intravaskulære volumenstatus er uvis, eller der administreres antihypertensive lægemidler samtidig med landiolol, kan der forekomme svækkelse af reflekstakykardi og forøget risiko for hypotension.

Narkoselægen skal informeres, hvis patienten får et betablokerende middel ud over landiolol.

De hypotensive virkninger ved inhalerede anæstetika kan øges under tilstedeværelse af landiolol. Doseringen af begge lægemidler kan justeres efter behov for at opretholde den ønskede hæmodynamik.

Administration af landiolol skal titreres forsigtigt ved samtidig brug af anæstetika med bradykardiel virkning, esterasesubstrater (f.eks. suxamethoniumchlorid) eller cholinesterasehæmmere (f.eks. neostigmin), idet samtidig administration kan forstærke den bradykardielle virkning eller forlænge varigheden af landiolols virkning.

Et *in vitro* studie med humant plasma viste, at samtidig administration af suxamethonium kan øge den maksimale blodkoncentration af landiololhydrochlorid med omkring 20 %. Den antagonistiske hæmning kan også forlænge varigheden af en suxamethoniumchlorid-induceret neuromuskulær blokering.

*Interaktioner med andre lægemidler*

Kombinationen af landiolol og ganglieblokerende midler kan forøge den hypotensive virkning.

NSAID'er kan reducere den hypotensive virkning af betablokkere.

Der skal udvises ekstra forsigtighed, når floctafenin eller amisulprid anvendes samtidig med betablokkere.

Samtidig administration af tricykliske antidepressiva, barbiturater, fenotiaziner eller antihypertensiva kan øge den blodtrykssænkende virkning. Administration af landiolol skal justeres omhyggeligt for at undgå uventet hypotension.

Virkningen af landiolol kan modvirkes ved samtidig administration af sympatomimetika, der har beta-adrenerg agonistaktivitet. Det kan være nødvendigt at justere dosis af begge midler baseret på patientrespons, eller brug af alternative terapeutiske midler skal overvejes.

Catecholamin-udtømmende eller antisympatotoniske midler (f.eks. reserpin, clonidin, dexmedetomidin) kan have en additiv virkning, når de administreres sammen med betablokkere. Patienter, der behandles samtidig med disse lægemidler skal derfor overvåges nøje for tegn på hypotension eller udtalt bradykardi.

Samtidig brug af clonidin og betablokkere øger risikoen for "*rebound*" hypertension. Selv om der ikke er observeret nogen "*rebound*" hypertensiv virkning efter administration af landiolol i 24 timer, kan en sådan virkning ikke udelukkes, hvis landiolol anvendes sammen med clonidin.

Anafylaktiske reaktioner, der skyldes andre lægemidler, kan være mere alvorlige hos patienter, der tager betablokkere. Disse patienter kan være resistente over for behandling med adrenalin i normal dosis, men intravenøs injektion af glucagon er effektivt (se også pkt. 4.4).

Ved intravenøs administration af heparin under infusion af landiolol hos patienter i forbindelse med hjertekarkirurgi var der et 50 % fald i plasmaniveauerne af landiolol med et heparininduceret fald i blodtrykket og en øget cirkuleringstid for landiolol. Hjertefrekvensværdierne ændredes ikke i dette tilfælde.

Interaktionspotentialet for landiolols metabolit M1 og M2 ved samtidig anvendelse af lægemidler er ikke kendt. De farmakodynamiske virkninger af metabolitterne anses for ikke klinisk relevante (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Det vides ikke, om omfanget af farmakokinetiske eller farmakodynamiske lægemiddel­interaktioner i den pædiatriske population ligner den hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Det er ikke vist, at landiolol ændrer fertiliteten i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der forligger ingen data om brug af Rapibloc til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer ingen kliniske relevante virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør landiolol undgås under graviditeten.

Baseret på den farmakologiske virkning af betablokerende midler i den sidste del af graviditeten bør der tages højde for bivirkninger for fosteret og den nyfødte (især hypoglykæmi, hypotension og bradykardi).

Hvis behandling med landiolol skønnes nødvendig, skal den uteroplacentale blodgennemstrømning og fosterets vækst følges. Den nyfødte skal monitoreres nøje.

Rapibloc indeholder alkohol (se pkt. 2 og 4.4).

Amning

Det er ukendt, om landiolol/metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige famakokinetiske data fra dyr har vist udskillelse af landiolol i mælk. En risiko for ammede børn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med landiolol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Rapibloc indeholder alkohol (se pkt. 2 og 4.4).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

1. *Sammendrag af sikkerhedsprofilen*

De hyppigst observerede bivirkninger rapporteret i publiceret litteratur for kliniske studier (1.569 patienter) og efter markedsføring i studier af behandlingsresultater/analyser (1.257 patienter) efter anvendelse af landiolol var hypotension og bradykardi (≥1 til <10 %).

Bivirkninger er anført i tabelform efter systemorganklasser og hyppighed: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

1. *Sammendrag af bivirkninger i tabelform*

|  |  |
| --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | *Ikke almindelig:* Lungebetændelse  *Sjælden:* Mediastinitis |
| Blod og lymfesystem | *Sjælden:* Trombocytopeni, trombocytforstyrrelser |
| Metabolisme og ernæring | *Ikke almindelig:* Hyponatriæmi  *Sjælden:* Hyperglykæmi |
| Nervesystemet | *Ikke almindelig:* Cerebral iskæmi, hovedpine  *Sjælden:* Cerebralt infarkt, cerebrovaskulær hændelse, krampeanfald |
| Hjerte | *Almindelig:* Bradykardi  *Ikke almindelig:* Hjertestop, sinus-arrest, takykardi  *Sjælden:* Myokardieinfarkt, ventrikulær takykardi, atrieflimren, low cardiac output syndrome, atrioventrikulær blok, højresidigt grenblok, supraventrikulær ekstrasystole, ventrikulær ekstrasystole |
| Vaskulære sygdomme | *Almindelig:* Hypotension  *Ikke almindelig:* Hypertension  *Sjælden:* Shock, hedeture |
| Luftveje, thorax og mediastinum | *Ikke almindelig:* Lungeødem  *Sjælden:* Astma, åndedrætsbesvær, respiratorisk lidelse, bronkospasme, dyspnø, hypoksi |
| Mave-tarm-kanalen | *Ikke almindelig:* Opkastning, kvalme  *Sjælden:* Ubehag i maven, belægning i munden, dårlig ånde |
| Lever og galdeveje | *Ikke almindelig:* Leversygdom  *Sjælden:* Hyperbilirubinæmi |
| Hud og subkutane væv | *Sjælden:* Erytem, koldsved |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | *Sjælden:* Muskelspasmer |
| Nyrer og urinveje | *Sjælden:* Nyresvigt, akut nyreskade, oliguri |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | *Sjælden:* Feber, kulderystelser, ubehag i brystet, smerter på administrationsstedet  *Ikke kendt:* Smerte på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, følelse af tryk |
| Undersøgelser | *Almindelig:* Nedsat blodtryk  *Ikke almindelig:* ST-segment depression i elektrokardiogram, unormal indekseret hjerteminutvolumen, unormal alaninaminotransferase (ALAT/GPT), unormal aspartataminotransferase (ASAT/GOT), unormal koncentration af bilirubin i blodet, unormalt antal hvide blodlegemer og røde blodlegemer, unormal hæmoglobin og hæmatokrit, unormalt antal blodplader, unormal blodlaktatdehydrogenase, unormal urinstofkoncentration i blodet, forhøjet kreatininkoncentration i blodet, unormal koncentration af kreatinphosphokinase i blodet, unormal total proteinkoncentration, unormal albuminkoncentration i blodet, unormal natriumkoncentration i blodet, unormal kaliumkoncentration i blodet, unormal kolesterolkoncentration i blodet, unormal koncentration af triglycerider i blodet, proteinuri.  *Sjælden:* Forhøjet blodtryk, T-bølgeinversion i elektrokardiogram, elektrokardiogram: forlænget QRS-kompleks, nedsat hjerterytme, forhøjet pulmonalt arterielt tryk, PO2 nedsat, unormalt neutrofiltal, unormal koncentration af alkalisk phosphatase i blodet, leukocyt alkalisk phosphatase, unormale frie fedtsyrer, unormal chloridkoncentration i blodet, glykosuri. |

1. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Hypotension og bradykardi (se også pkt. 4.2) var de hyppigste utilsigtede hændelser observeret hos patienter i behandling med landiolol. Hypotension blev observeret hos 8,5 % af 948 patienter i behandling med landiolol i kontrollerede kliniske studier (vs. 2,1 % behandlet med placebo, 8,5 % med komparatorbehandling og 5,7 % uden behandling) og hos 8,6 % af 581 patienter i ukontrollerede studier. Hypotension blev observeret hos 2,1 % af 948 patienter i behandling med landiolol i kontrollerede kliniske studier (vs. 0 % behandlet med placebo, 2,5 % med komparatorbehandling og 2,4 % uden behandling), og hos 0,5 % af 581 patienter i ukontrollerede studier. I studier af behandlingsresultater/ana­lyser af anvendelse af landiolol efter markedsføring var bivirkningsfrekvensen for hypotension og bradykardi henholdsvis 0,8 % og 0,7 % (af 1.257 patienter). Alle tilfælde af hypotension og bradykardi, der var relateret til behandling med landiolol i de beskrevne studier, forsvandt eller forbedrede sig, uden at der skulle gøres noget eller inden for få minutter efter seponering af landiolol og/eller yderligere behandling.

Alvorlige bivirkninger baseret på kliniske studier/undersøgelser efter markedsføring

Shock på grund af udtalt hypotension blev rapporteret i et perioperativt klinisk studie hos en patient med kraftige blødninger (hændelsen stoppede 10 minutter efter seponering af landiolol, prostaglandin og isofluran). Hjertestop, total AV-blok, sinusarrest og svær bradykardi var hovedsageligt associeret med ældre patienter eller patienter med hypertension eller hjertesygdomme som komplikationer.

De forholdsregler, der skal tages, hvis disse specifikke bivirkninger forekommer, er beskrevet i pkt. 4.2.

Laboratorieparametre

Unormale ændringer i laboratorieværdier blev rapporteret i forbindelse med utilsigtede hændelser, men blev også rapporteret særskilt. I kontrollerede studier blev der rapporteret om unormale ændringer i ALAT, ASAT eller bilirubin hos 5 % af landiololbehandlede patienter (n = 241) og 7 % hos kontrolgruppen (n = 243). Den samlede hyppighed af ændringer i laboratorieparametre i disse studier var 8,7 % hos landiololbehandlede patienter og 13,6 % i kontrolgruppen. Ændringer i laboratorieværdier forsvandt eller forbedrede sig og blev ikke anset for klinisk relevante.

Der er begrænsede data om anvendelse af landiolol til ældre. Usikkerhed med henblik på landiolols sikkerhedsprofil skal overvejes, fordi bivirkninger også kunne skyldes samtidig brug af andre lægemidler eller anæstesi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering kan følgende symptomer forekomme: Udtalt hypotension, svær bradykardi, AV-blok, hjerteinsufficiens, kardiogent shock, hjertestop, bronkospasme, respiratorisk insufficiens, tab af bevidsthed op til koma, kramper, kvalme, opkastning, hypoglykæmi, hyperkaliæmi.

I tilfælde af overdosis må der ikke administreres yderligere landiololdoser.

Den tid, det tager før symptomerne forsvinder efter overdosering, vil afhænge af mængden af administreret landiolol. Selvom landiolols hjertefrekvenssænkende virkning hurtigt aftager efter afsluttet administration, kan det vare længere end de 30 minutter, som er set ved seponering ved terapeutiske dosisniveauer. Baseret på de observerede kliniske virkninger bør følgende generelle forholdsregler overvejes:

* *Bradykardi*: atropin eller andre antikolinerge lægemidler bør gives intravenøst og derefter et beta-1-stimulerende lægemiddel (dobutamin etc.). Hvis bradykardi ikke kan behandles sufficient, kan en pacemaker være nødvendig.
* *Bronkospasme*: nebuliserede beta-2-sympatomimetika bør gives. Hvis denne behandling ikke er tilstrækkelig, kan intravenøse beta-2-sympatomimetika eller aminophyllin overvejes.
* *Symptomatisk hypotension*: Væske og/eller pressor-midler skal gives intravenøst.
* *Kardiovaskulær depression eller hjerteshock*: Diuretika (i tilfælde af pulmonalt ødem) eller sympatomimetika kan administreres. Dosis af sympatomimetika (afhængigt af symptomer f.eks. dobutamin, dopamin, noradrenalin, adrenalin, osv.) afhænger af den terapeutiske virkning. Såfremt yderligere behandling er nødvendig, kan følgende midler gives intravenøst: atropin, inotropiske midler, calciumioner.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 07 AB 14. Betablokerende midler, selektive.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Landiolol er en yderst selektiv beta-1-adrenoreceptor antagonist (selektivitet for beta-1-receptor blokade er 255 gange højere end for beta-2-receptorblokade), der hæmmer de positive kronotropiske virkninger af katekolaminerne adrenalin og noradrenalin på hjertet, hvor beta-1-receptorer hovedsageligt befinder sig. Det menes, at landiolol, som andre betablokkere, reducerer det sympatiske systems aktivitet, hvilket resulterer i nedsættelse af hjertefrekvensen, fald i spontane stød fra ektopiske pacemakere, en langsommere overledning og forlængelse af AV-knudens refraktærperiode. Landiolol udviser ikke nogen membranstabiliserende aktivitet eller intrinsisk sympatomimetisk aktivitet *in vitro*. I prækliniske og kliniske studier kontrollerede landiolol takykardi på en ultra-korttids­virkende måde med en hurtigt indsættende og udlignende virkning. Derudover viste det anti-iskæmiske og hjertebeskyttende virkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Baseret på data i offentliggjorte kliniske studier blev 991 patienter med perioperative eller paroxysmal supraventrikulær arytmi (SVT) behandlet med landiolol. *Endpoint* virkningen blev fastsat som hjertefrekvensreduktion og/eller konvertering til sinusrytme til behandling af sinustakykardi eller SVT'er. Til forebyggelse af perioperativ atrieflimren og til behandling eller forebyggelse af negativ hæmodynamik og andre reaktioner på bestemte stimuli relateret til invasive procedurer blev 3.039 patienter behandlet med landiolol. Kontrol af hjertefrekvens og blodtryk var det vigtigste effektparameter i disse undersøgelser. En betydelig reduktion i hjertefrekvensen eller forebyggelse af stigning i hjertefrekvensen blev observeret hos patienter i behandling med landiolol. Fra kliniske studier foreligger der sikkerhedsdata for 1.569 personer (se pkt. 4.8). I kontrollerede studier blev utilsigtede hændelser observeret hos 12 % af landiololbehandlede patienter (vs. 5,8 % behandlet med placebo, 20,5 % med aktiv komparatorbehandling og 6,1 % uden behandling). I ukontrollerede studier udgjorde utilsigtede hændelser hos landiolol­behandlede patienter 16 %. I studier efter markedsføring af behandlingsresultater/analyser blev 1.257 patienter med peri-/postoperativ SVT (herunder artrieflagren) behandlet med landiolol. Bivirkningsraten var på 8,0 %.

Pædiatrisk population

Brug af Rapibloc frarådes til den pædiatriske population (se pkt. 4.2).

Data fra behandling af supraventrikulær takyarytmi med landiolol i en anden lægemiddelform (dvs. pulver til infusionsvæske, opløsning) hos børn er begrænset og er baseret på publiceret litteratur. En kontinuerlig infusion på 4 mikrogram/kg legems­vægt/min af landiolol nedsatte hjertefrekvensen og normaliserede sinusrytmen hos et spædbarn på 3 måneder med postoperativ junktional ektopisk takykardi (JET).

Fire patienter i alderen 14 dage til 2 år, der havde udviklet perioperativ JET, blev behandlet med landiolol. Hos alle patienter blev der ved administration af landiololdoser fra 1,0 til 10,0 mikrogram/kg legemsvægt/min opnået en vellykket regulering af hjertefrekvensen. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger såsom bradykardi, hypotension eller hypoglykæmi.

I en retrospektiv analyse blev 12 patienter i alderen 4 dage til 5 år, som var diagnosticeret med postoperative takyarytmier, behandlet med landiolol (den gennemsnitlige vedligeholdelsesdosis var 6,8 ± 0,9 mikrogram/kg legemsvægt/min.) med henblik på reduktion af hjertefrekvens eller konvertering til sinusrytme. Takyarytmier blev konverteret til sinusrytme i 70,0 % af tilfældene, og den gennemsnitlige tid, der var nødvendig for at opnå en reduktion af hjertefrekvensen, var 2,3 ± 0,5 timer. Der blev observeret bradykardi hos én patient, som var behandlet med landiolol i en dosis på 10 mikrogram/kg legemsvægt/min.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration af landiolol var hhv. 316 ng/ml, 847 ng/ml og 1.269 ng/ml efter en enkelt bolusadministration af 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg eller 0,3 mg/kg til raske forsøgspersoner med en varighed på 15, 30 og 45 sekunder. På grund af landiolols molekylære egenskaber (lav molekylvægt på ca. 0,5 kDa og lav proteinbindings­kapacitet), forventes ingen signifikant reabsorption ved aktiv transport via de renale transportere OAT1, OAT3 eller OCT2.

Fordeling

Landiolols fordelingsvolumen var 0,3-0,4 l/kg efter en enkelt bolusadministration af 100-300 mikrogram/kg legemsvægt eller ved steady state under en landiololinfusion på 20-80 mikrogram/kg legemsvægt/min.

Landiolols proteinbinding er lav (<10 %) og er dosisafhængig.

Biotransformation

Landiolol metaboliseres via hydrolyse af landiolols estergruppe. *In vitro* og *in vivo* data tyder på, at landiolol hovedsageligt metaboliseres i plasma ved pseudocholinesteraser og carboxylesteraser. Hydrolyse frigiver en ketal (den alkoholiske bestanddel), der yderligere spaltes for at producere glycerol og acetone, og carboxylsyrebestanddelen (metabolit M1), som efterfølgende gennemgår beta-oxidation til dannelse af metabolit M2 (en substitueret benzoesyre). Den beta-1-adrenoreceptorblokerende aktivitet af landiololmetabolitterne M1 og M2 er 1/200 eller mindre af modersubstansen, hvilket indikerer en ubetydelig virkning på farmakodynamikken under hensyntagen til den maksimale anbefalede landiololdosis.

Hverken modersubstansen landiolol eller metabolit M1 og M2 viste hæmmende virkninger på den metaboliske aktivitet af forskellige cytokrom P450 molekylære arter (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4) *in vitro*. Indholdet af cytokrom P450 blev ikke påvirket hos rotter efter gentagen intravenøs administration af landiolol. Der foreligger ingen data om en potentiel virkning af landiolol eller dets metabolitter på CYP P450-induktion eller tidsafhængig hæmning.

Elimination

Hos mennesker udskilles landiolol primært gennem urin. Efter intravenøs administration udskilles 75 % af den administrerede dosis (54,4 % som metabolit M1 og 11,5 % som metabolit M2) i løbet af 4 timer. Landiolol udskilles primært gennem urin med en urinudskillelseshastighed for landiolol og dets vigtigste metabolitter M1 og M2 på > 99 % i løbet af 24 timer.

Den totale clearance af landiolol var 66,1 ml/kg legemsvægt/min, 57,3 ml/kg legemsvægt/min og 54,1 ml/kg legemsvægt/min efter en enkelt bolusadministration med 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg eller 0,3 mg/kg til raske forsøgspersoner.

Halveringstiden for landiolol var 3,20-3,63 minutter efter en enkelt bolusadministration med 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg eller 0,3 mg/kg.

Linearitet/non-linearitet

Landiolol viste et lineært forhold mellem dosis og plasmakoncentration over hele spektret af de anbefalede doser.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

Leverfunktionens virkning på landiolols farmakokinetik blev undersøgt hos seks patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (5 patienter Child-Pugh klasse A, en patient Child-Pugh klasse B, gennemsnitlig plasmacholinesteraseniveau -62 %) og seks raske forsøgspersoner. Patienter med nedsat leverfunktion viste en reduktion i landiolols fordelingsvolumen og en stigning i landiololplasmaniveauer på 40 %. Lægemidlets halveringstid og udskillelse adskiller sig ikke fra raske voksne.

*Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke blevet evalueret.

Personer af kaukasisk og asiatisk oprindelse

Der er ikke observeret nogen store forskelle i landiolols farmakokinetik mellem personer af kaukasisk og japansk oprindelse.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser, genotoksicitet, samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. I reproduktions- og udviklingstoksicitets­studier medførte landiolol ikke nogen forringelse af fertiliteten hos rotter og påvirkede ikke fosterudvikling ved op til maternelle toksiske doser negativt. I et peri- og postnatalt udviklingsstudie hos rotter blev der observeret nedsat vægtøgning og nedsat overlevelse 4 dage efter fødslen hos højdosis F1-unger ved maternelle toksiske doser. Denne virkning er sandsynligvis ikke klinisk relevant, fordi den opstod efter gentagen administration.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxyprolpylbetadex

Macrogol 300

Ethanol 96 %

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

Dinatriumphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder

Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Anvendes det ikke straks, er opbevaringstiden ved brug og betingelserne før anvendelsen brugerens ansvar. Må ikke nedfryses.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). For oplysninger om opbevaring af det fortyndede produkt henvises til pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

3 ml ampul i farveløst glas (Type 1), der indeholder 2 ml koncentrat til injektionsvæske, opløsning.

Æsker med fem ampuller.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Rapibloc må ikke administreres uden fortynding.

Kun til engangsbrug.

*Instruktion vedrørende brugen*

Forbered en opløsning på 2 mg/ml ved at fortynde 2 ml af koncentratet med 8 ml af en af følgende opløsninger:

* NaCl 9 mg/ml (0,9 %) opløsning
* Glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning
* Ringers opløsning
* Ringer-laktat

Oplysninger om pH og osmolalitet af landiololopløsninger, der er klar til administration:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Landiololhydrochlorid 20 mg/2 ml koncentrat fortyndet med** | **pH** | **Osmolalitet (Osm/kg)** |
| Fortyndet opløsning (uden synlige partikler) | |
| NaCl 9 mg/ml (0,9 %) opløsning | 6,3 | 1,896 |
| Glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning | 6,4 | 1,918 |
| Ringers opløsning | 6,3 | 1,799 |
| Ringer-laktat | 6,4 | 1,802 |

Fortyndede opløsninger skal ses efter for synlige partikler og misfarvning. Der må kun anvendes klare, farveløse opløsninger.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Amomed Pharma GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wien

Østrig

**Repræsentant**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wien

Østrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55318

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. august 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. januar 2022