

 22. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rapibloc, pulver til infusionsvæske, opløsning**

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

 29591

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Rapibloc

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et hætteglas indeholder 300 mg landiololhydrochlorid svarende til 280 mg landiolol.

Efter rekonstituering (se pkt. 6.6) indeholder hver ml 6 mg landiololhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til næsten hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Landiolol er indiceret til voksne for:

* 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 administration**

Dosering

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

Infusionen påbegyndes normalt med en infusionshastighed på 10-40 mikrogram/kg/minut, hvilket vil fastlægge den hjertefrekvenssænkende virkning inden for 10-20 minutter.

Hvis en hurtig hjertefrekvenssænkende virkning (inden for 2-4 minutter) ønskes, kan en initialdosis på 100 mikrogram/kg/minut overvejes, efterfulgt af en kontinuerlig, intravenøs infusion på 10-40 mikrogram/kg/minut.

Der skal bruges lavere startdoser til patienter med hjertedysfunktion og septisk shock. Anvisninger til dosering findes under "Særlige populationer" og i det integrerede doseringsskema.

*Maksimal dosis*: Vedligeholdelsesdosis kan øges til 80 mikrogram/kg/minut i en begrænset periode (se pkt. 5.2), hvis patientens kardiovaskulære status kræver og tillader en sådan dosisøgning, og den maksimale daglige dosis ikke overskrides.

Den maksimale anbefalede daglige dosis landiololhydrochlorid er 57,6 mg/kg/dag (f.eks. infusion af 40 mikrogram/kg/minut i 24 timer). Der er begrænset erfaring med infusionsvarigheder af landiolol på over 24 timer for doser > 10 μg/kg/min.

Formel til omregning fra mikrogram/kg/min til ml/t for den kontinuerlige intravenøse infusion: mikrogram/kg/minut til ml/t (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml styrke):

Måldosis (mikrogram/kg/minut) x legemsvægt (kg)/100 = infusionshastighed (ml/t)

Omregningstabel (eksempel):

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| kg legems-vægt | 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/t |
| 50 | 0,5 | 1 | 2,5 | 5 | 10 | 15 | 20 | ml/t |
| 60 | 0,6 | 1,2 | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 | ml/t |
| 70 | 0,7 | 1,4 | 3,5 | 7 | 14 | 21 | 28 | ml/t |
| 80 | 0,8 | 1,6 | 4 | 8 | 16 | 24 | 32 | ml/t |
| 90 | 0,9 | 1,8 | 4,5 | 9 | 18 | 27 | 36 | ml/t |
| 100 | 1 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | ml/t |

Valgfri bolusadministration til hæmodynamisk stabile patienter:

Formel til omregning fra 100 mikrogram/kg/minut til ml/t

(Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Infusionshastighed (ml/t) for initialdosis i 1 minut = legemsvægt (kg)

(Eksempel: en infusionshastighed for initialdosen på 70 ml/t i 1 minut for en patient på 70 kg)

Hvis der opstår bivirkninger (se pkt. 4.8), bør landiolol-dosis reduceres eller infusionen seponeres, og patienten skal gives relevant medicinsk behandling efter behov. I tilfælde af hypotension eller bradykardi kan infusion af landiolol genopstartes ved en lavere dosis, når blodtryk og hjertefrekvens igen er på et acceptabelt niveau. Hos patienter med et lavt systolisk blodtryk skal der udvises ekstra forsigtighed ved justering af dosis og under vedligeholdelsesinfusionen.

*Skift til et alternativt lægemiddel:* Når der er opnået tilstrækkelig kontrol med hjertefrekvensen, og den kliniske status er stabil, kan der skiftes til alternative lægemidler (som f.eks. orale antiarytmika).

Når landiolol erstattes med et andet lægemiddel, skal lægen nøje overveje instruktionerne på mærkningen for og dosis af det alternative lægemiddel. Hvis der skiftes til et alternativt lægemiddel, kan dosis af landiolol reduceres som følger:

* Inden for den første time efter den første dosis af det alternative lægemiddel reduceres landiolol-infusionshastigheden med halvdelen (50 %).
* Efter administration af den næste dosis af det alternative lægemiddel skal patientens respons overvåges, og såfremt tilfredsstillende regulering opretholdes i mindst én time, afbrydes landiolol-infusionen.

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 laveste dosis hos patienter med nedsat leverfunktion uanset sværhedsgrad.

*Hjertedysfunktion*

Til patienter med nedsat venstre ventrikulær funktion (LVEF < 40 %, CI <2,5 l/min/m2, NYHA 3-4), f.eks. efter hjerteoperation, under iskæmi eller ved septiske tilstande, er der brugt lavere doser fra 1 mikrogram/kg /min og med trinvise stigninger under nøje blodtrykskontrol op til 10 mikrogram/kg min til at opnå kontrol med hjertefrekvensen. Hvis nødvendigt, og hvor det er tolereret ved patientens kardiovaskulære status, kan yderligere dosisforhøjelse overvejes under tæt hæmodynamisk monitorering.

*Septisk shock*

Til patienter med septisk shock er der brugt lavere doser fra 1 mikrogram/kg/min op til maksimalt 40 mikrogram/kg/min til at opnå kontrol med hjertefrekvensen. Dosis blev øget i intervaller på 1 mikrogram/kg/min med et minimumsdosisinterval på 20 minutter under tæt overvågning af blodtrykket.

*Pædiatrisk population*

Landiolols sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Rapibloc skal rekonstitueres før administration (for instruktioner se pkt. 6.6) og anvendes straks efter åbning (se pkt. 4.4 og 6.3).

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

Landiolol skal administreres intravenøst via central eller perifer adgang og må ikke administreres via den samme intravenøse adgang som andre lægemidler (se pkt. 6.6).

I modsætning til andre betablokkere viste landiolol ikke takykardi som respons på akut afbrydelse efter 24 timers kontinuerlig infusion. Patienter skal dog alligevel monitoreres nøje, når administration af landiolol skal seponeres.

**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, når det anses for ikke at være forbundet med arytmien
* Pulmonal hypertension
* Ubehandlet fæokromocytom
* Akut astmaanfald
* Svær metabolisk acidose, som ikke kan korrigeres

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Rapibloc skal rekonstitueres før administration og anvendes straks efter åbning (se pkt. 6).

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

*Monitorering*

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

*Præ-ekscitationssyndrom*

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.

*Hjerteblok af grad I*

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

*Prinzmetals angina*

Betablokkere kan øge antallet og varigheden af anginaanfald hos patienter med Prinzmetals angina (vasospastisk angina) pga. ikke-kompenseret alfareceptormedieret koronararterie­vasokonstriktion. Hos disse patienter må non-selektive betablokkere ikke anvendes, og beta-1-selektive blokkere må kun anvendes med yderste forsigtighed.

*Patienter med hjerteinsufficiens og hæmodynamisk kompromitterede patienter*

Brug af landiolol til regulering af ventrikulært respons til patienter med supraventrikulær arytmi skal ske med forsigtighed hos patienter med (eksisterende) hjerteinsufficiens, eller hvis 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. Fordelene ved potentiel kontrol med hjertefrekvensen skal afbalanceres i forhold til risikoen for yderligere undertrykkelse af myokardiets kontraktilitet. Dosen må ikke forhøjes, og hvis det anses for at være nødvendigt, skal behandling med landiolol afbrydes ved det første tegn eller symptom på yderligere forværring, og patienten skal gives relevant medicinsk behandling.

*Samtidig indgivelse*

Samtidig indgivelse af landiolol med verapamil eller diltiazem anbefales ikke til patienter med atrioventrikulære overledningsabnormiteter (se pkt. 4.5).

*Diabetiske patienter*

Landiolol skal anvendes med forsigtighed til diabetikere eller 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.

*Nedsat nyrefunktion*

Landiolols primære metabolit (M1) udskilles gennem nyrerne og vil med stor sandsynlighed ophobes hos patienter med nedsat nyrefunktion. Selv om landiololmetabolitten (M1) ikke har nogen betablokerende aktivitet, selv ved doser der er 200 gange højere end modersubstansen, skal landiolol anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Resultaterne af et klinisk studie indikerer, at der ikke er påkrævet nogen særlige forholdsregler, når der administreres landiolol til patienter, der får nyresubstitutionsterapi.

*Fæokromocytom*

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

*Bronkospastisk sygdom*

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 titreres omhyggeligt for at opnå den lavest mulige effektive dosis. I tilfælde af bronkospasme skal infusionen standses øjeblikkeligt, 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 lægemiddel.

*Perifere kredsløbsforstyrrelser*

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).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

*Calciumantagonister*

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 titrering af landiolol og relevant hæmodynamisk overvågning anbefales.

*Antiarytmika*

Administration af landiolol skal titreres 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).

*Antidiabetika*

Samtidig brug af landiolol og insulin eller orale antidiabetika kan påvirke den blodsukkersænkende virkning. Blodsukkerniveauerne skal overvåges, når disse lægemidler administreres samtidig, idet en beta-adrenerg 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.

Såfremt patientens intravaskulære volumenstatus er uvis, eller der administreres andre antihypertensive lægemidler (inklusive andre betablokkerende lægemidler) samtidig med landiolol, kan der forekomme svækkelse af reflekstakykardi og forøget risiko for hypotension.

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 hjertefrekvenssænkende virkning, esterasesubstrater (f.eks. suxamethoniumchlorid) eller cholinesterasehæmmere (f.eks. neostigmin), idet samtidig administration kan forstærke den hjertefrekvenssænkende 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.

*Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID’er)*

NSAID'er kan reducere den hypotensive virkning af betablokkere.

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

Lægemidler med antihypertensiv virkning (inklusiv antidepressiva, antipsykotika osv.)

Samtidig administration af landiolol og tricykliske antidepressiva, barbiturater, fenotiaziner eller antihypertensiva kan øge den blodtrykssænkende virkning. Administration af landiolol skal justeres omhyggeligt for at undgå uventet hypotension. Der skal udvises ekstra forsigtighed, når der anvendes amisulprid.

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

*Sympatomimetika*

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

*Catecholamin-udtømmende midler*

Catecholamin-udtømmende eller antisympatotoniske midler (f.eks. reserpin, clonidin, dexmedetomidin) kan have en additiv virkning, når de administreres sammen med landiolol. 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.

*Heparin*

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.

*Interaktioner med andre lægemidler*

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 ved normal dosis, men intravenøs injektion af glucagon er effektivt (se også pkt. 4.4).

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

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

Graviditet

Der foreligger begrænsede data fra anvendelse af landiolol til gravide kvinder. I det eneste placebokontrollerede kliniske studie med 32 patienter, for hvem et kejsersnit var planlagt, dæmpede 200 mikrogram/kg landiolol, givet ved anæstesiens begyndelse, den hæmodynamiske reaktion forårsaget af trakeal intubation. Der blev ikke indberettet nogle bivirkninger. Der blev ikke observeret nogle forskelle i den føtale Apgar-score ved 1 min og 5 min mellem landiolol-behandlede og ubehandlede patienter. På grund af sin høje beta-1-selektivitet, påvirkede landiolol ikke uteruskontraktionerne. Dyreforsøg 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.

Amning

Det er ukendt, om landiolol eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige famakokinetiske data fra dyr viser, at landiolol udskilles i mælk. En risiko for ammede børn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med landiolol skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

1. *Sammendrag af sikkerhedsprofilen*

De hyppigst observerede bivirkninger rapporteret i kliniske studier (2.382 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 (≥1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til <1/1 000), 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 | *Ikke almindelig:* Trombocytopeni\* |
| 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:* Artrieflimren, hjertestop\*, sinus-arrest, takykardi\**Sjælden:* Myokardieinfarkt\*, ventrikulær takykardi\*, *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,\* 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:* Alaninaminotransferase (ALAT/GPT) unormal\*, aspartataminotransferase (ASAT/GOT) unormal\*, øget transferase, unormalt antal 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 kaliumkoncentration i blodet\*, unormal kolesterolkoncentration i blodet\*, unormalt antal hvide blodlegemer\*.*Sjælden:* ST-segment depression i elektrokardiogram, T-bølgeinversion i elektrokardiogram\*, elektrokardiogram: forlænget QRS-kompleks, forhøjet pulmonalt arterielt tryk\*, PO2 nedsat\*, forhøjet urinstofkoncentration\*, unormalt neutrofiltal, unormal koncentration af alkalisk phosphatase i blodet\*, unormal leukocyt alkalisk phosphatase, unormale frie fedtsyrer, unormal chloridkoncentration i blodet, glykosuri\*, unormal koncentration af triglycerider i blodet\*, proteinuri til stede\*. |

\* frekvens er baseret på en puljet analyse af 42 studier (dvs. placebo-, aktive, ingen behandling- kontrollerede samt ukontrollerede studier), hvor 2.264 patienter blev behandlet med landiolol.

1. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I studier vedrørende 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 rapporteret fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring for landiololbehandling 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.

*d. Andre særlige populationer*

I LANDI-SEP-studiet hos patienter med sepsis omfattede landiolol-relaterede bivirkninger hypotension (5 hændelser hos 5/98 [5,1 %] patienter), bradykardi (3 hændelser hos 2/98 [2,0 %] patienter) eller nedsat hjertefrekvens (1 hændelse hos 1/98 [1,0 %] patienter), hjertedysfunktion (1 hændelse hos 1/98 [1,0 %] patienter), lavt minutvolumen (1 hændelse hos 1/98 [1,0 %] patienter), forhøjet leverenzym (1 hændelse hos 1/98 [1,0 %] patienter), forhøjet mælkesyre i blodet (1 hændelse hos 1/98 [1,0 %] patienter) og polyuri (1 hændelse hos 1/98 [1,0 %] patienter).

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 skal administration af landiolol stoppes omgående.

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 30 minutter, som set ved seponering ved terapeutiske dosisniveauer.

Kunstig respiration kan være nødvendigt. 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Betablokerende midler, selektive, ATC-kode: C07AB14.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Landiolol er en yderst selektiv beta-1-adrenoceptor 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 system, hvilket resulterer i nedsættelse af hjertefrekvensen, fald i spontane stød fra ektopiske pacemakere, en langsommere overledning og forlængelse af AV-knudens refraktærperiode. I 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 fra 21 offentliggjorte kliniske studier blev 1.369 patienter med perioperative eller paroxysmale supraventrikulære takyarytmier (SVT) behandlet med landiolol. Virkningsendepunktet 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 de vigtigste virkningsparametre i disse undersøgelser. Der blev observeret en betydelig reduktion i hjertefrekvensen eller forebyggelse af stigning i hjertefrekvensen hos patienter i behandling med landiolol.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Rapibloc i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling eller forebyggelse af supraventrikulære arytmier. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Data fra behandling af supraventrikulær takyarytmi med landiolol hos børn er begrænset og er baseret på publiceret litteratur. En kontinuerlig infusion af landiolol på 4 mikrogram/kg legemsvægt/min 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 9 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 blev behandlet med landiolol i en dosis på 10 mikrogram/kg legemsvægt/min.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ved administration som kontinuerlig intravenøs infusion nåede koncentrationen af landiolol i blodet steady state-værdier omkring 15 minutter efter påbegyndt administration. Steady state kan også opnås hurtigere (op til 2-5 minutter) med regimer, der bruger en højere initialdosis, som infunderes i 1 minut efterfulgt af kontinuerlig infusion ved en lavere dosering.

Absorption

Hos raske frivillige var den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration af landiolol 0,294 mikrogram/ml efter administration af en enkelt bolusdosis landiolol på 100 mikrogram/kg. Steady state-plasmaniveauerne efter 2 timers infusion af 10, 20 og 40 mikrogram/kg legemsvægt/min var henholdsvis 0,2, 0,4 og 0,8 mikrogram/ml.

I et studie med patienter med atriefibrillering eller atrieflagren fik en gruppe doser på 40 mikrogram/kg/min. i op til 190 minutter uden dosisoptrapning, hvilket medførte maksimale plasmakoncentrationer inden for intervallet 0,52 til 1,77 mikrogram/ml. I den gruppe i studiet, der fik doser optrappet til 80 mikrogram/kg/min. i 14 til 174 minutter, blev der observeret maksimale plasmakoncentrationer inden for intervallet 1,51 til 3,33 mikrogram/ml.

På grund af landiolols molekylære egenskaber (lav molekylvægt på ca. 0,5 kDa og lav proteinbindingskapacitet), forventes ingen signifikant reabsorption ved aktiv transport via transportørerne OAT1, OAT3 eller OCT2 i nyrerne.

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 estergruppen. *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-adrenoceptorblokerende 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 og infusionsvarighed.

Hverken 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.

Kroppens samlede clearance af landiolol var 66,1 ml/kg legemsvægt/min efter en enkelt bolusadministration af landiolol på 100 mikrogram/kg legemsvægt og 57 ml/kg legemsvægt/min ved steady state efter 20 timers kontinuerlig infusion af landiolol 40 mikrogram/kg legemsvægt/min.

Halveringstiden for landiolol var 3,2 minutter efter en enkelt bolusadministration af landiolol på 100 mikrogram/kg legemsvægt og 4,52 minutter efter 20 timers kontinuerlig infusion af landiolol 40 mikrogram/kg legemsvægt/min.

Linearitet/non-linearitet

Landiolol viste et lineært farmakokinetisk/farmakodynamisk (koncentration-virkning) forhold 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 mild til moderat nedsat nyrefunktion er ikke blevet evalueret.

De farmakokinetiske egenskaber af landiolol blev undersøgt hos patienter (n=7) med septisk shock, der fik nyresubstitutionsterapi. Bidraget fra dialytisk clearance til total clearance af landiolol var ca. 2 % og anses for ubetydelig. For landiolol-metabolitten M1 var bidraget fra dialytisk clearance til total clearance ca. 30 %. Ingen akkumulering af landiolol og dets metabolit M1 blev observeret i løbet af undersøgelsesperioden på 8 timer. Resultaterne af det kliniske studie indikerer, at der ikke er behov for særlige forholdsregler, når landiolol administreres til patienter, der får nyresubstitutionsterapi.

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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser samt genotoksicitet.

Landiolol viste ikke reproduktions- eller udviklingstoksicitet ved kliniske relevante infusionsrater og eksponeringsniveauer. Den laveste identificerede NOAEL var 25 mg/kg/min i et embryoføtalt studie med rotter, hvilket er 100 gange over den maksimale kliniske infusionsrate.

I diegivende rotter blev der observeret udskillelse af landiolol i mælken efter 1 mg/kg landiolol i.v. bolusadministration, hvorimod niveauerne i mælk overskrider de maternelle plasmakoncentrationer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol E421

Natriumhydroxid E524 (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Kemisk og fysisk stabilitet under brug efter rekonstitution 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**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

50 ml hætteglas af farveløst glas (Type 1) med en bromobutyl- eller chlorobutyl­gummiprop og en afrivningsforsegling af aluminium.

Pakningen med 1 hætteglas indeholder pulver til infusionsvæske, opløsning, inklusive 300 mg landiololhydrochlorid.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Rapibloc må ikke administreres uden rekonstitution.

*Instruktion vedrørende brugen*

1 hætteglas rekonstitueres med 50 ml af en af følgende opløsninger:

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

Det hvide til næsten hvide pulver opløses fuldstændigt efter rekonstitution. Bland forsigtigt, indtil der opnås en klar opløsning. Rekonstituerede 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)**

 300 mg: 55316

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 Dato for første markedsføringstilladelse: 3. august 2016

Dato for seneste fornyelse: 26 maj 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 22. januar 2025