

1. LEGEMIDLETS NAVN

Raploc 300 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Raploc 300 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder 300 mg landiololhydroklorid, som tilsvarer 280 mg landiolol.

Hver ml inneholder 6 mg landiololhydroklorid etter rekonstitusjon (se pkt. 6.6).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Landiolol er indisert til voksne for:

- Supraventrikulær takykardi og for rask kontroll av ventrikkelfrekvens hos pasienter med atrieflimmer eller -flutter i perioperative, postoperative eller andre tilstander der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel er ønskelig.
- Ikke-kompensatorisk sinustakykardi der den raske hjerterytmen etter legens vurdering krever spesielle tiltak.

Landiolol er ikke indisert til bruk ved kroniske tilstander.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Landiolol er beregnet til intravenøs bruk i overvåket setting. Bare godt kvalifisert helsepersonell bør administrere landiolol. Dosen av landiolol bør justeres individuelt.

Infusjonen innledes vanligvis med en infusjonshastighet på 10–40 mikrogram/kg/min, som vil oppnå den hjertefrekvensreducerende effekten innen 10–20 min.

Dersom rask start av den hjertefrekvensreducerende effekten er ønsket (innen 2 til 4 min), kan en startdose ("loading dose") på 100 mikrogram/kg/min i 1 minutt eventuelt overveies, etterfulgt av kontinuerlig intravenøs infusjon på 10–40 mikrogram/kg/min.

Lavere startdoser bør benyttes hos pasienter med hjertedysfunksjon og septisk sjokk. Doseringsanvisninger er oppgitt under «Spesielle populasjoner» og i den integrerte doseringstabellen.

Maksimal dose:

Vedlikeholdsdosen kan økes opp til 80 mikrogram/kg/min i et begrenset tidsrom (se pkt. 5.2), om pasientens kardiovaskulære status krever det og tillater en slik doseøkning, og om den maksimale daglige dosen ikke overskrides.

Maksimal anbefalt daglig dose av landiololhydroklorid er 57,6 mg/kg/dag (f.eks. infusjon med 40 mikrogram/kg/min over 24 timer).

Det foreligger begrensede erfaringer ved bruk av landiololinfusjon som varer utover 24 timer for doser > 10 mikrog/kg/min.

Omregningsformel for kontinuerlig intravenøs infusjon: mikrogram/kg/min til ml/time
(Raploc 300 mg per 50 ml = 6 mg/ml):

Måldose (mikrogram/kg/min x kroppsvekt (kg))/100 = infusjonshastighet (ml/t)

Omregningstabell (eksempel):

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

Eventuell bolusadministrasjon for hemodynamisk stabile pasienter:

Omregningsformel fra 100 mikrogram/kg/min til ml/t (Raploc 300 mg per 50 ml = 6 mg/ml):

Infusjonshastighet for startdose (ml/t) i 1 minutt = kroppsvekt (kg)

(Eksempel: 70 ml/t infusjonshastighet for startdose i 1 minutt for en pasient på 70 kg)

Ved forekomst av bivirkninger (se pkt. 4.8) bør dosen med landiolol reduseres eller infusjonen seponeres, og pasientene bør få egnet medisinsk behandling om nødvendig.

Ved forekomst av hypotensjon eller bradykardi kan administrasjonen av landiolol startes igjen ved en lavere dose etter at blodtrykket eller hjerterefrekvensen har gått tilbake til et akseptabelt nivå.

Hos pasienter med lavt systolisk blodtrykk er stor forsiktighet nødvendig ved justering av dosen og under vedlikeholds-infusjon.

Overgang til alternativt legemiddel:

Når pasientene har oppnådd tilstrekkelig kontroll over hjerterefrekvens og en stabil klinisk tilstand, kan det gjennomføres en overgang til alternative legemidler (som perorale antiarytmika).

Når landiolol erstattes av alternative legemidler, bør legen nøye vurdere preparatomtalen og doseringen for det valgte alternative legemidlet. Ved bytte til alternativt legemiddel kan dosen av landiolol reduseres som følger:

- I løpet av første time etter administrering av første dose av det alternative legemidlet reduseres infusjonshastigheten av landiolol med halvparten (50 %).

- Etter administrasjon av andre dose av det alternative legemidlet overvåkes pasientens respons, og hvis tilfredsstillende kontroll opprettholdes den første timen, avbrytes landiolol-infusjonen.

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon (≥65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede data om behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Forsiktig dosering som begynner med laveste dose anbefales hos pasienter med alle grader av nedsatt leverfunksjon.

Hjertedysfunksjon

Hos pasienter med nedsatt funksjon i venstre ventrikel (LVEF <40 %, CI <2,5 l/min/m², NYHA klasse III–IV), f.eks. etter hjertekirurgi, ved iskemi eller ved septiske tilstander er det brukt lavere doser som økes trinnvis, for å oppnå kontroll over hjerterefrekvensen. Dosene startes på 1 mikrogram/kg/min og økes trinnvis under nøye blodtrykksovervåking opp til 10 mikrogram/kg/minutt. Ytterligere doseøkninger kan vurderes under nøye hemodynamisk overvåking hvis nødvendig og tolerert av pasientens kardiovaskulære status.

Septisk sjokk

Hos pasienter med septisk sjokk har lavere doser fra 1 mikrogram/kg/minutt til maksimalt 40 mikrogram/kg/minutt blitt brukt for å oppnå hjerterefrekvenskontroll. Dosen ble økt i trinn på 1 mikrogram/kg/minutt med et minimumsdoseintervall på 20 minutter under nøye blodtrykksovervåking.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av landiolol hos barn i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Raploc må rekonstitueres før administrasjon (se pkt. 6.6 for instruksjoner) og brukes umiddelbart etter åpning (se pkt. 4.4 og 6.3).

Raploc må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Landiolol bør administreres intravenøst via et sentralt eller perifert kateter, og bør ikke administreres gjennom samme intravenøse kateter som andre legemidler (se pkt. 6.6).

I motsetning til andre betablokkere har landiolol ikke vist noe ”rebound” takykardi som respons på brå seponering etter 24 timers kontinuerlig infusjon. Likevel bør pasienter overvåkes nøye når administrasjon av landiolol stanses.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig bradykardi (mindre enn 50 slag per minutt)
- Sinusknute-dysfunksjon (SSS)
- Alvorlige atrioventrikulære (AV) nodale ledningsfeil (uten pacemaker): AV-blokkgrad II eller III
- Kardiogent sjokk
- Alvorlig hypotensjon
- Dekompensert hjertesvikt som ikke anses relatert til arytmi
- Pulmonal hypertensjon

- Ikke-behandlet feokromocytom
- Akutte astmaanfall
- Alvorlig, ikke korrigerbar metabolsk acidose

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Raploc må rekonstitueres før administrasjon og brukes umiddelbart etter åpning (se pkt. 6).

Den hyppigst observerte bivirkningen er hypotensjon, som er raskt reversibel ved dosereduksjon eller seponering.

Overvåking

Hos alle pasienter som behandles med landiolol er kontinuerlig overvåking av blodtrykk og utførelse av EKG anbefalt.

Preeksitasjonssyndrom

Betablokkere bør unngås hos pasienter med preeksitasjonssyndrom i kombinasjon med atrieflimmer. Hos disse pasientene kan betablokkade av atrioventrikulærknuten øke ledningen gjennom den aksessoriske banen og fremkalle ventrikkelflimmer.

Førstegrads hjerteblokkering

Hos pasienter med AV-blokk grad I bør betablokkere administreres med forsiktighet på grunn av den negative effekten på atrioventrikulærledningstid (se også pkt. 4.3).

Prinzmetal-angina

Hos pasienter med Prinzmetal-angina (vasospastisk angina) kan betablokkere øke antallet og varigheten av anginaanfall på grunn av uhemmet alfa-reseptormediert vasokonstriksjon i koronararteriene. Ikke-selektive betablokkere bør ikke brukes hos disse pasientene, og beta₁-selektive blokkere skal kun brukes med stor forsiktighet.

Hjertesvikt og hemodynamisk svekkede pasienter

Bruk av landiolol til kontroll av ventrikulær respons hos pasienter med supraventrikulære arytmier, bør utføres med forsiktighet hos pasienter med (foreliggende) hjertesvikt eller hos pasienter som er hemodynamisk kompromitterte. Landiolol bør også brukes med forsiktighet i slike tilfeller hos pasienter som bruker andre legemidler som reduserer noen eller alle av følgende: perifer motstand, fylling av myokard, myokardialkontraktilitet eller elektrisk impulsoverføring i myokardet. Fordelene ved en potensiell frekvenskontroll bør ses i forhold til risikoen ved ytterligere undertrykking av hjertets kontraktilitet. Ved første tegn eller symptomer på ytterligere forverringer, bør ikke dosen økes, og om det anses nødvendig, bør landiolol seponeres og pasienten gis egnet medisinsk behandling.

Samtidig administrasjon

Samtidig administrering av landiolol med verapamil eller diltiazem anbefales ikke til pasienter med atrioventrikulære ledningsavvik (se pkt. 4.5).

Diabetespasienter

Landiolol bør brukes med forsiktighet hos diabetikere eller ved hypoglykemi. Hypoglykemi er mer alvorlig med mindre kardioselektive betablokkere. Betablokkere kan maskere de prodromale symptomene på hypoglykemi som takykardi. Svimmelhet og svette kan imidlertid ikke påvirkes.

Nedsatt nyrefunksjon

Hovedmetabolitten av landiolol (M1) skilles ut gjennom nyrene og vil trolig akkumuleres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Til tross for at denne landiolol-metabolitten (M1) ikke har betablokkerende aktivitet selv ved doser som er 200 ganger høyere enn morsubstansen, bør landiolol brukes med forsiktighet hos pasienter med svekket nyrefunksjon.

Resultatene fra en klinisk studie indikerer at det ikke er nødvendig med spesielle forholdsregler ved administrering av landiolol til pasienter som gjennomgår nyreerstatningsterapi.

Feokromocytom

Hos pasienter med feokromocytom bør landiolol brukes med forsiktighet og kun etter forhåndsbehandling med alfa-reseptorblokkere (se også pkt. 4.3).

Bronkospastisk sykdom

Pasienter med bronkospastisk sykdom bør vanligvis ikke få betablokkere. På grunn av høy relativ beta₁-selektivitet og –titrerbarhet må landiolol brukes med forsiktighet hos pasienter med bronkospastiske sykdommer. Landiolol bør titreres forsiktig for å oppnå lavest mulig effektive dose. I tilfelle bronkospasme bør infusjonen stanses umiddelbart, og en beta₂-agonist bør administreres om nødvendig. Dersom pasienten allerede bruker et beta₂-reseptorstimulerende legemiddel, kan det være nødvendig å revurdere dosen av dette legemidlet.

Perifere sirkulasjonsforstyrrelser

Hos pasienter med perifere sirkulasjonsforstyrrelser (Raynauds sykdom eller syndrom, claudicatio intermittens), bør betablokkere brukes med stor forsiktighet, da det kan forekomme forverring av disse sykdommene.

Betablokkere kan øke både følsomheten overfor allergener, og alvorlighetsgraden av anafylaktiske reaksjoner. Det kan hende at pasienter som bruker betablokkere ikke responderer på vanlige doser av adrenalinsom brukes til å behandle anafylaktiske reaksjoner (se også pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kalsiumantagonister

Kalsiumantagonister, som dihydropyridinderivater (f.eks. nifedipin) kan øke risikoen for hypotensjon. Hos pasienter med hjertheinsuffisiens kan samtidig behandling med betablokkere føre til hjertesvikt. Nøyaktig titrering av landiolol og egnet hemodynamisk overvåking anbefales.

Antiarytmiske legemidler

Når landiolol brukes samtidig med verapamil, diltiazem, antiarytmika i klasse I, amiodaron eller digitalis-preparater bør administrasjonen av landiolol titreres med forsiktighet, siden samtidig administrasjon kan føre til for kraftig undertrykkelse av hjerterfunksjon og/eller atrioventrikulær ledningsanomalier.

Hos pasienter med atrioventrikulær ledningsanomali bør landiolol ikke brukes samtidig med verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.4).

Antidiabetiske legemidler

Samtidig bruk av landiolol og insulin eller orale antidiabetika kan påvirke den blodsukkersenkende effekten. Ta hensyn til blodsukkernivået når disse legemidlene administreres samtidig, da betaadrenerg blokade kan maskere tegn på hypoglykemi, som takykardi.

Legemidler som brukes under anestesi

Fortsatt bruk av betablokkere under induksjon av narkose, intubering og avslutning av narkose reduserer risikoen for arytmi.

I tilfelle pasientens intravaskulære volumstatus er uviss, eller antihypertensive legemidler (inkludert andre betablokkere) blir administrert samtidig med landiolol, kan refleksstykardi bli svekket og risikoen for hypotensjon kan øke.

De hypotensive effektene av inhalasjonsanestetika kan øke i nærvær av landiolol. Doseringen av det ene eller det andre legemidlet kan justeres etter behov for å opprettholde ønsket hemodynamikk.

Ved samtidig bruk av landiolol og et anestesimiddel med hjertefrekvensreduserende effekt, esterasesubstrater (f.eks. suksametoniumklorid) eller kolinesterasehemmere (f.eks. neostigmin) bør administrasjon av landiolol titreres med forsiktighet, siden samtidig administrasjon kan forsterke den hjertefrekvensreduserende effekten eller forlenge effekten av landiolol.

En *in vitro*-studie ved bruk av humant plasma fant at samtidig administrasjon av suksametonium kan øke den maksimale konsentrasjonen av landiololhydroklorid i blodet med omtrent 20 %. Antagonistisk hemming kan også forårsake forlengelse av den suksametoniumkloridinduserte nevromuskulære blokaden.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID)

NSAIDs kan redusere de hypotensive effektene av betablokkere.

Ved samtidig bruk av floktafenin med betablokkere må spesiell forsiktighet utvises.

Legemidler med antihypertensiv effekt (inkludert antidepressiva,, antipsykotika osv.)

Samtidig administrasjon av landiolol og trisykliske antidepressiva, barbiturater, fenotiaziner eller antihypertensiva kan øke den blodtrykkssenkende effekten. For å unngå uventet hypotensjon bør administrasjonen av landiolol justeres forsiktig. Spesiell varsomhet må utvises ved bruk av amisulpride.

Kombinasjonen av landiolol med ganglion-blokkerende midler kan forsterke den hypotensive effekten.

Sympatomimetiske legemidler

Effektene av landiolol kan motvirkes ved samtidig administrasjon med sympatomimetiske legemidler med beta-adrenerg-agonist aktivitet. Det kan være nødvendig å justere doseringen av det ene eller det andre legemidlet etter pasientens respons, eller bruk av alternative legemidler kan vurderes.

Katekolamin-nedbrytende midler

Katekolamindepleterende midler eller antisympatotone-legemidler (f.eks. reserpin, klonidin, deksmedetomidin) kan ha en additiv effekt når de administreres samtidig med landiolol.

Pasienter som behandles samtidig med landiolol og noen av disse legemidlene, bør overvåkes nøye for tegn på hypotensjon eller uttalt bradykardi.

Samtidig bruk av klonidin og betablokkere øker risikoen for ”rebound” hypertensjon. Selv om ”rebound” hypertensiv effekt ikke blir observert etter administrasjon av landiolol i 24 timer, kan en slik effekt ikke utelukkes dersom landiolol brukes sammen med klonidin.

Heparin

Når heparin ble administrert intravenøst under landiolol-infusjon hos pasienter som gjennomgikk kardiovaskulær kirurgi, var det en 50 % reduksjon i plasmanivåer av landiolol i forbindelse med en heparinindusert reduksjon i blodtrykket og en økning i sirkulasjonstiden for landiolol.

Hjertefrekvensverdiene endret seg ikke i denne situasjonen.

Interaksjon med andre legemidler

Anafylaktiske reaksjoner forårsaket av andre legemidler, kan være mer alvorlige hos pasienter som bruker betablokkere. Disse pasientene kan være resistente for behandling med adrenalin i normal dose, men intravenøs injeksjon av glukagon er effektivt (se også pkt. 4.4).

Interaksjonspotensialet til landiolol-metabolittene M1 og M2 ved bruk av legemidler samtidig, er ikke kjent. De farmakodynamiske effektene av metabolittene anses ikke klinisk relevante (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data tilgjengelig fra bruk av landiolol hos gravide kvinner. I den eneste placebokontrollerte kliniske studien med 32 pasienter planlagt for keisersnitt, svekket 200 mikrogram/kg landiolol administrert ved anesthesiinduksjon den hemodynamiske responsen forårsaket av trakeal intubasjon. Ingen bivirkninger ble rapportert. Ingen forskjeller ble observert i føtal Apgar-skåre etter 1 minutt og 5 minutter mellom landiolol-behandlede og ubehandlede pasienter. På grunn av sin høye beta-1-selektivitet påvirket ikke landiolol uteruskontraksjoner. Dyrestudier indikerer ingen klinisk relevante effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av landiolol under graviditet.

På grunnlag av den farmakologiske virkningen til betablokkere i siste del av graviditeten, bør det tas hensyn til bivirkningene på fosteret og den nyfødte (særlig hypoglykemi, hypotensjon og bradykardi). Om behandling med landiolol anses nødvendig, bør den uteroplacentale blodgjennomstrømningen og fostervekten overvåkes. Den nyfødte må overvåkes nøye.

Amming

Det er ukjent om landiolol/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakokinetikkdata fra dyr har vist utskillelse av landiolol i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med landiolol skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Landiolol ble ikke påvist å endre fertiliteten ved dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den hyppigst observerte bivirkningen som ble rapportert fra kliniske studier (2382 pasienter) og fra resultatstudier etter markedsføring/bruksundersøkelser (1257 pasienter) for landiolol var hypotensjon og bradykardi (≥ 1 til <10 %).

Bivirkningene er presentert i tabellform etter organklasser og frekvens; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

b. Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Lungebetennelse* <i>Sjeldne:</i> Mediastinit*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Mindre vanlige:</i> Trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Hyponatremi* <i>Sjeldne:</i> Hyperglykemi
Nevrologiske sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Cerebral iskemi*, hodepine <i>Sjeldne:</i> Hjerneinfarkt, cerebrovaskulære hendelser, anfall

Hjertesykdommer	<i>Vanlige:</i> Bradykardi <i>Mindre vanlige:</i> Atrieflimmer, hjertestans*, sinusarrest, takykardi* <i>Sjeldne:</i> Hjerterinfarkt*, ventrikulær takykardi*, lavt hjerteminuttvolum-syndrom* (LCOS), atrioventrikulær blokk*, høyre grenblokk*, supraventrikulære ekstrasystoler, ventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer	<i>Vanlige:</i> Hypotensjon <i>Mindre vanlige:</i> Hypertensjon* <i>Sjeldne:</i> Sjokk*, hetetokter*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Mindre vanlige:</i> Lungeødem <i>Sjeldne:</i> Astma*, åndenød*, respirasjonslidelse*, bronkospasme, dyspné*, hypoksi*
Gastrointestinale sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Oppkast, kvalme <i>Sjeldne:</i> Ubehag i magen, utflod fra munnen, dårlig ånde
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Mindre vanlige:</i> Leverlidelse*, hyperbilirubinemi*
Hud- og underhudssykdommer	<i>Sjeldne:</i> Erytem, kaldsvette*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Sjeldne:</i> Muskelspasmer
Sykdommer i nyrer og urinveier	<i>Sjeldne:</i> Nyresvikt*, akutt nyreskade, oliguri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Sjeldne:</i> Pyreksi*, frysninger*, ubehag i brystet*, smerter på administrasjonsstedet <i>Ikke kjent:</i> Smerte på innstikkstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, trykkfølelse
Undersøkelser	<i>Vanlige:</i> Redusert blodtrykk <i>Mindre vanlige:</i> alaninaminotransferase (ALAT/GPT), Unormal* aspartataminotransferase (ASAT/GOT), Unormalt* transferase økt., Unormalt* antall røde blodceller, Unormale hemoglobinverdier*, Unormale hematokritverdier*, Unormalt trombocytantall*, Unormalt laktatdehydrogenasenivå i blodet, Unormalt urinstoffnivå i blodet*, Økt kreatininnivå i blodet*, Unormalt kreatinfosfokinasenivå i blodet*, Unormalt totalt proteinnivå, Unormalt albuminnivå i blodet,

	Unormalt kaliumnivå i blodet, Unormalt kolesterolnivå i blodet, Unormalt antall hvite blodceller <i>Sjeldne:</i> Elektrokardiogram ST-segmentnedgang, T-kurveinversjon på elektrokardiogram*: forlenget QRS-kompleks på elektrokardiogram,, økt arterietrykk i lungene, nedsatt PO₂, økt urea urin*, unormalt nøytrofiltall, unormalt alkalisk fosfatasenivå i blodet*, unormalt leukocytisk ALP, unormalt nivå av frie fettsyrer, unormalt klorid i blod, glukose i urin*, unormale blodtriglyserider, protein urin tilstede*
--	---

**frekvensen er basert på en samlet analyse av 42 studier (dvs. placebo-, aktiv-, ingen behandlingskontrollerte, samt ukontrollerte studier), der 2264 pasienter ble behandlet med landiolol*

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved resultatstudier etter markedsføring/bruksundersøkelser med landiolol var bivirkningsfrekvensen for hypotensjon og bradykardi henholdsvis 0,8 % og 0,7 % (av 1257 pasienter).

Alle tilfeller av hypotensjon og bradykardi relatert til landiololbehandling i de beskrevne studiene ble løst eller forbedret uten noen tiltak eller i løpet av få minutter etter at landiololbehandlingen ble avsluttet og/eller tilleggsbehandling ble gitt.

Alvorlige bivirkninger på grunnlag av kliniske studier/undersøkelser av bruk etter markedsføring:
sjokk på grunn av kraftig hypotensjon ble rapportert i en klinisk studie hos én perioperativ pasient med kraftig blødning (hendelsen ble løst 10 minutter etter seponering av landiolol, prostaglandin og isofluran).

Hjertestans, full AV-blokk, sinusarrest og alvorlig bradykardi rapportert fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring for landiololbehandling var hovedsakelig forbundet med eldre pasienter eller pasienter med komplikasjoner som hypertensjon eller hjertesykdom.

Tiltak som skal treffes hvis disse spesifikke bivirkningene oppstår, beskrives i pkt. 4.2.

d. Andre spesielle populasjoner

I LANDI-SEP-studien hos pasienter med sepsis inkluderte landiolol-relaterte bivirkninger hypotensjon (5 hendelser hos 5/98 [5,1 %] pasienter), bradykardi (3 hendelser hos 2/98 [2,0 %] pasienter) eller redusert hjertefrekvens (1 hendelse hos 1/98 [1,0 %] pasient), hjertedysfunksjon (1 hendelse hos 1/98 [1,0 %] pasient), lavt hjertevolumsyndrom (1 hendelse hos 1/98 [1,0 %] pasient), økt leverenzym (1 hendelse hos 1/98 [1,0 %] pasient), økt melkesyre i blodet (1 hendelse hos 1/98 [1,0 %] pasient) og polyuri (1 hendelse hos 1/98 [1,0 %] pasient).

Det foreligger begrenset mengde data fra bruk av landiolol hos eldre. Det må tas hensyn til usikkerhet med tanke på sikkerhetsprofilen til landiolol, da bivirkninger også kan oppstå etter samtidig bruk av legemidler eller fra bruk av anestesi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

<http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Følgende symptomer kan oppstå ved overdosering:

Alvorlig hypotensjon, alvorlig bradykardi, atrioventrikulærblokk, hjertheinsuffisiens, kardiogent sjokk, hjerrestans, bronkospasme, respiratorisk insuffisiens, tap av bevissthet til koma, kramper, kvalme, brekninger, hypoglykemi og hyperkalemi.

Ved overdose bør administrasjonen av landiolol stanses umiddelbart.

Tiden det tar før symptomene forsvinner etter overdosering, er avhengig av mengden landiolol som er administrert. Selv om den hjerterytmereduserende effekten til landiololrasktredueres etter avsluttet administrasjon, kan det ta lengre tid enn de 30 minuttene det tar ved seponering av terapeutiske doserivåer. Kunstig respirasjon kan være nødvendig. Basert på observerte kliniske effekter bør også følgende generelle tiltak vurderes:

- *Bradykardi*: atropin eller annet antikolinergt legemiddel bør gis intravenøst og deretter et beta₁-stimulerende legemiddel (dobutamin osv.). Dersom bradykardien ikke kan behandles tilstrekkelig, kan det være nødvendig med bruk av pacemaker.
- *Bronkospasme*: beta₂-sympatomimetika via nebulisator bør gis. Dersom denne behandlingen ikke er tilstrekkelig, kan man vurdere intravenøse beta₂-sympatomimetika eller aminofyllin.
- *Symptomatisk hypotensjon*: væsker og/eller pressormidler bør gis intravenøst.
- *Kardiovaskulær depresjon eller kardiogent sjokk*: diuretika (ved lungeødem) eller sympatomimetika kan administreres. Dosen av sympatomimetika (avhengig av symptomene: f.eks. dobutamin, dopamin, noradrenalin, adrenalin etc.) avhenger av den terapeutiske effekten.

Dersom videre behandling er nødvendig, kan følgende midler gis intravenøst: atropin, inotrope midler, kalsiumioner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokkere, selektive, ATC-kode: C07AB14

Virkningsmekanisme/farmakodynamiske effekter

Landiolol er en svært selektiv beta₁-adrenoreseptorantagonist (selektiviteten for beta₁-reseptorblokade er 255 ganger høyere enn for beta₂-reseptorblokade) som hemmer de positive kronotrope effektene av katekolaminer (adrenalin og noradrenalin) på hjertet, der beta₁-reseptorene hovedsakelig befinner seg. Landiolol, som andre betablokkere, anses å redusere det sympatiske drivet, slik at hjerterytmen reduseres, den spontane utløsningen av «ektopiske pacemakere» reduseres, ledningsevnen reduseres og den refraktære perioden til AV-knuten økes. Ved kliniske studier kontrollerte landiololtakykardi med svært kort virkningstid, rask innsettende effekt og utviste i tillegg anti-iskemiske og hjertebeskyttende effekter.

Klinisk effekt

Basert på data fra 21 publiserte kliniske studier, 1369 pasienter med perioperativ eller paroksysmal supraventrikulær takyarytmi (SVT) behandlet med landiolol. Effekttendepunktet ble bestemt som hjerterefreksjonsreduksjon og/eller konversjon til sinusrytme ved behandling av sinustakykardi eller SVT-er. 3039 pasienter ble behandlet med landiolol til forebygging av perioperativt atrieflimmer, behandling eller forebygging av hemodynamiske bivirkninger, og annen respons på spesifikke stimuli relatert til kirurgi. Hovedeffektparametrene ved disse studiene var kontroll av hjerterytme og blodtrykk. En signifikant reduksjon i hjerterefreksjon eller forebygging av hjerterytmeendringer ble observert hos landiololbehandlede pasienter.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Raploc i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen til behandling eller forebygging av supraventrikulær arytmi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Data fra behandling av supraventrikulær takyarytmi med landiolol hos barn er begrenset og basert på publisert litteratur. En kontinuerlig infusjon med landiolol 4 mikrogram/kg kroppsvekt/min reduserte hjerterefrekvensen og konverterte hjerterytmen til normal sinusrytme hos et 3 måneder gammelt spedbarn med postoperativ junksjonal ektopisk takykardi (JET).

Fire pasienter i alderen 14 dager til 2 år som utviklet perioperativ JET ble behandlet med landiolol.

Landiololadministrasjon med dosering i området 1,0 til 10,0 mikrogram/kg kroppsvekt/min oppnådde vellykket frekvenskontroll hos alle pasienter. Ingen bivirkninger som bradykardi, hypotensjon eller hypoglykemi ble sett.

Ved en retrospektiv analyse ble 12 pasienter i alderen 4 dager til 9 år, som var diagnostisert med postoperativ takyarytmi behandlet med landiolol (gjennomsnittlig vedlikeholdsdose var $6,8 \pm 0,9$ mikrogram/kg kroppsvekt/min) for hjerterefrekvensreduksjon eller konversjon til sinusrytme. Takyarytmier ble konvertert til sinusrytme i 70,0 % av tilfellene og gjennomsnittlig tid som var nødvendig for å oppnå hjerterefrekvensreduksjon var $2,3 \pm 0,5$ timer. Bradykardi ble observert hos én pasient som ble behandlet med landiolol ved en dose på 10 mikrogram/kg kroppsvekt/min.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ved administrasjon via kontinuerlig intravenøs infusjon når landiololkonsentrasjonen i blodet steady-state-verdier omtrent 15 minutter etter administrasjonsstart. Steady-state kan også oppnås raskere (opptil 2–5 minutter) med regimer som bruker høyere startdose ("loading dose") infundert i 1 minutt etterfulgt av kontinuerlig infusjon med en lavere dosering.

Absorpsjon

Hos friske frivillige var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av landiolol 0,294 mikrogram/ml etter én enkelt bolusadministrasjon på 100 mikrogram/kg landiolol. Respektive steady-state-plasmanivåer etter 2 timers infusjon ved 10, 20 og 40 mikrogram/kg/min var henholdsvis 0,2; 0,4 og 0,8 mikrogram/ml. I en studie som omfattet pasienter med atrieflimmer eller atrieflutter, fikk den ene gruppen doser på 40 mikrogram/kg/min i opptil 190 minutter uten doseeskalerings, noe som førte til en maksimal plasmakonsentrasjon fra 0,52 til 1,77 mikrogram/ml. I studiegruppen som fikk doser eskalert til 80 mikrogram/kg/min i 14 til 174 minutter, ble det observert maksimale plasmakonsentrasjoner fra 1,51 til 3,33 mikrogram/ml.

På grunn av molekylegenskapene til landiolol (lav molekylvekt på omtrent 0,5 kDa og lav proteinbindingsevne), forventes ingen signifikant reabsorpsjon ved aktiv transport via nyreopptakstransportører OAT1, OAT3 eller OCT2.

Distribusjon

Distribusjonsvolum av landiolol var 0,3 l/kg–0,4 l/kg etter én enkelt bolusadministrasjon på 100–300 mikrogram/kg eller ved steady state under en landiololinfusjon på 20–80 mikrogram/kg/min. Landiolol har lav proteinbinding (<10 %), som er doseavhengig.

Biotransformasjon

Landiolol metaboliseres via hydrolyse av estermoiteten. *In vitro*- og *in vivo*-data antyder at landiolol hovedsakelig metaboliseres i plasma av pseudokolinesteraser og karboksylesteraser. Hydrolyse frigjør et ketal (alkoholkomponenten) som ytterligere spaltes for å gi glyserol og aceton, og karboksylsyrekomponenten (metabolitt M1), som senere gjennomgår betaoksidering og danner metabolitt M2 (en substituert benzosyre). Den beta₁-adrenoreseptorblokkerende aktiviteten til landiololmetabolittene M1 og M2 er 1/200 eller mindre av morsubstansen, noe som antyder en ubetydelig effekt på farmakodynamikken når en tar hensyn til maksimal anbefalt landiololdose og infusjonsvarighet.

Hverken landiolol eller metabolittene M1 og M2 viste hemmende effekter på den metabolske aktiviteten til forskjellige cytokrom P450-molekylarter (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4) *in vitro*. Innholdet av cytokrom P450 ble ikke påvirket hos rotter etter gjentatt intravenøs administrasjon av landiolol. Det foreligger ingen data om potensiell effekt av landiolol eller dets metabolitter på CYP 450-induksjon eller tidsavhengig hemming.

Eliminasjon

Hos mennesker er urin hovedsakelig eliminasjonsbane for landiolol. Etter intravenøs administrasjon blir omtrent 75 % av administrert dose (54,4 % som metabolitt M1 og 11,5 % som metabolitt M2) skilt ut i løpet av 4 timer. Primær utskillings-/elimineringbane for landiolol er via urin, med en utskillingshastighet for landiolol og dets hovedmetabolitter M1 og M2 på >99 % i løpet av 24 timer.

Total kroppsclearance av landiolol var 66,1 ml/kg/min etter administrasjon av én enkelt landiololbolus på 100 mikrogram/kg og 57 ml/kg/min ved steady-state etter en kontinuerlig landiololinfusjon på 40 mikrogram/kg/min på 20 timer.

Elimineringshalveringstiden for landiolol var 3,2 minutter etter administrasjon av én enkelt landiololbolus på 100 mikrogram/kg og 4,52 minutter etter en kontinuerlig landiololinfusjon på 40 mikrogram/kg/min på 20 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Landiolol viste et lineært forhold mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk (konsentrasjon-effekt) ved hele området for anbefalte doser.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av leverfunksjon på farmakokinetikken til landiolol ble undersøkt hos seks pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (5 pasienter med Child-Pugh-klasse A, én pasient med Child-Pugh-klasse B, gjennomsnittlig kolinesterasenivå i plasma -62 %) og seks friske frivillige. Pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en reduksjon i distribusjonsvolumet til landiolol og en økning i landiololplasmanivået med 40 %. Elimineringshalveringstiden til legemidlet er ikke forskjellig fra friske voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med mild eller moderat nyresvikt er ennå ikke vurdert.

De farmakokinetiske egenskapene til landiolol ble studert hos pasienter (n=7) med septisk sjokk som gjennomgikk nyreerstatningsbehandling. Bidraget fra dialytisk clearance til total clearance av landiolol var ca. 2 % og anses som ubetydelig. For landiolol-metabolitten M1 var bidraget av dialytisk clearance til total clearance omtrent 30 %. Ingen akkumulering av landiolol og dets metabolitt M1 ble observert i løpet av studieperioden på 8 timer. Resultatene fra den kliniske studien indikerer at det ikke er nødvendig med spesielle forholdsregler ved administrering av landiolol til pasienter som gjennomgår nyreerstatningsterapi.

Personer av europeisk avstamning og asiatisk populasjon

Ingen større forskjeller i farmakokinetikken til landiolol kan observeres mellom personer av europeisk avstamning og japansk populasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkelog gjentatt dosering og gentoksisitet.

Landiolol viste ikke reproduksjons- eller utviklingstoksitet ved klinisk relevante infusjonshastigheter og eksponeringsnivåer. Laveste identifiserte NOAEL var 25 mg/kg/min i en embryo-føtal studie på rotter, som er 100 ganger høyere enn maksimal klinisk infusjonshastighet.

Utskillelse av landiolol i melk ble sett etter 1 mg/kg landiolol i.v. administrert som bolus til diegivende rotter, mens nivåene i melk oversteg maternale plasmakonsentrasjoner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Mannitol (E421)
Natriumhydroksid E524 (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter fortynning har vært påvist i 24 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar. Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml fargeløst hetteglass av glass (type I), medbrombutyl- eller klorobutylgummipropp og avrivbar forsegling i aluminium.

Pakningsstørrelser:

1 hetteglass inneholder pulver til infusjonsvæske, oppløsning med 300 mg landiololhydroklorid.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Raploc må ikke administreres uten å rekonstitueres.

Bruksanvisning

Rekonstituer 1 hetteglass av preparatet med 50 ml av en av følgende oppløsninger:

- NaCl 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning
- Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning
- Ringers løsning
- Ringers laktatløsning

Det hvite til nesten hvite pulveret løser seg helt opp etter rekonstitusjon.

Bland forsiktig til en klar oppløsning er oppnådd.

Rekonstituert oppløsning bør undersøkes visuelt for partikkelutfelling og misfarging.

Kun klare og fargeløse oppløsninger må brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Raploc 300 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning: 15-10508

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. august 2016
Dato for siste fornyelse: 29. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

20.03.2024