

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapibloc 20 mg/2 ml concentraat voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van het concentraat bevat 10 mg landiololhydrochloride overeenkomend met 9,35 mg landiolol.

Elke ampul van 2 ml concentraat voor oplossing voor injectie bevat 20 mg landiololhydrochloride overeenkomend met 18,7 mg landiolol.

Na verdunning (zie rubriek 6.6) is de concentratie van de oplossing 2 mg/ml landiololhydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Rapibloc concentraat bevat 672 mg ethanol (96%) per maximale enkele dosis (berekend voor een patiënt van 70 kg). Zie rubriek 4.4.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per ampul, d.w.z. in wezen 'natrium- en kaliumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze tot gelige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Rapibloc concentraat heeft een pH van 6,9 en een osmolaliteit van 8,13 Osm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Supraventriculaire tachycardie en voor de snelle controle van de ventrikelfrequentie bij patiënten met atriumfibrillatie of atriumflutter tijdens perioperatieve, postoperatieve of andere omstandigheden waarin kortdurende controle van de ventrikelfrequentie met een kortwerkend middel gewenst is.
- Niet-compensatoire sinustachycardie wanneer volgens het oordeel van de arts specifieke interventie bij een snelle hartfrequentie nodig is.
- Landiolol is niet geïndiceerd voor chronisch gebruik.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Landiolol is bedoeld voor intraveneus gebruik in een gecontroleerde setting. Landiolol mag uitsluitend door een goed gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend. De dosering van landiolol moet individueel aangepast worden.

Dien een intraveneuze bolusinjectie toe van 0,1-0,3 mg/kg lichaamsgewicht (LG). Als startdosis wordt 0,1-0,2 mg/kg LG aanbevolen. Het bradycardische effect kan tussen de 5 en 20 min. duren. Verhoog in geval van onvoldoende werkzaamheid de dosis naar 0,2 of 0,3 mg/kg LG.

Bolustoediening kan zo nodig worden herhaald tot een maximale dagelijkse dosering van 100 mg/patiënt/dag. Deze dosering kan worden onderverdeeld in 5-15 doses per dag (5 x 20 mg/patiënt/dosis overeenkomend met 5 x 0,3 mg/kg LG tot 15 x 7 mg/patiënt/dosis overeenkomend met 15 x 0,1 mg/kg LG).

Maak voor langere toediening gebruik van een landiolol-infusie bereid uit Rapibloc poeder voor oplossing voor infusie.

In geval van een bijwerking (zie rubriek 4.8) dienen aanvullende doses landiolol te worden verlaagd of vermeden, en dient de patiënt zo nodig passende medische behandeling te krijgen. Bij patiënten met een lage systolische bloeddruk is extra voorzichtigheid geboden bij aanpassing van de dosering.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten (≥65 jaar)

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Nierinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Gegevens met betrekking tot de behandeling van patiënten met leverinsufficiëntie zijn beperkt (zie rubriek 5.2). Zorgvuldige dosering, te beginnen met de lagere dosis, wordt aanbevolen bij patiënten met alle gradaties van leverinsufficiëntie.

Rapibloc concentraat bevat alcohol (zie rubrieken 2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van landiolol bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Rapibloc concentraat bevat ethanol en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4). Een andere farmaceutische vorm (d.w.z. Rapibloc poeder voor oplossing voor infusie) kan geschikter zijn voor toediening bij deze populatie. De momenteel beschikbare gegevens over deze vorm worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Rapibloc concentraat ampullen zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Het geneesmiddel moet vóór toediening worden verdund (voor instructies, zie rubriek 6.6).

Landiolol mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Landiolol moet intraveneus worden toegediend. Een subcutane of veneuze perivasculaire of intra-arteriële injectie moet worden vermeden. Om de kans op plaatselijke toxiciteit te vermijden dient intraveneuze landiolol direct in een grote centrale of perifere ader te worden geïnjecteerd via een naald met grote diameter of een intraveneuze katheter. Landiolol mag niet worden toegediend via dezelfde intraveneuze lijn als andere geneesmiddelen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Ernstige bradycardie (minder dan 50 slagen per minuut);
- Sick sinus syndroom
- Ernstige geleidingsstoornissen in de atrioventriculaire (AV) knoop (zonder pacemaker): 2e- of 3e-graads AV-blok
- Cardiogene shock
- Ernstige hypotensie
- Gedecompenseerd hartfalen
- Pulmonale hypertensie
- Onbehandeld feochromocytoom
- Acute astma-aanval
- Ernstige, niet-corrigeerbare metabole acidose

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rapibloc concentraat moet vóór toediening worden verdund (zie rubriek 6).

Rapibloc concentraat is hyperosmolair en kan een risico van tromboflebitis met zich meebrengen; de injectieplaats moet worden gemonitord. Extravasatie moet worden vermeden en, indien waargenomen, passend worden behandeld. In geval van accidentele extravasculaire injectie, moet een andere injectieplaats worden gebruikt.

Bij diabetici of in geval van hypoglykemie moet landiolol voorzichtig worden gebruikt. Hypoglykemie is ernstiger met minder cardio-selectieve bètablokkers. Bètablokkers kunnen de prodromale symptomen van hypoglykemie, zoals tachycardie, maskeren. Duizeligheid en zweten worden echter mogelijk niet beïnvloed.

De bijwerking die het meest werd waargenomen is hypotensie, die snel omkeerbaar is door de dosering te verlagen of door te stoppen met het middel.

Aanbevolen wordt om bij alle patiënten die worden behandeld met landiolol, voortdurend de bloeddruk en het ECG te monitoren.

Bètablokkers moeten worden vermeden bij patiënten met pre-excitatiesyndroom in combinatie met atriumfibrillatie. Bij deze patiënten kan bètablokkade van de atrioventriculaire knoop de geleiding via de accessoire bundel doen toenemen en ventrikelfibrillatie veroorzaken.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd is voorzichtigheid geboden bij de toediening van bètablokkers aan patiënten met eerstegraads hartblok (zie ook rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van landiolol met verapamil of diltiazem wordt niet aanbevolen bij patiënten met atrioventriculaire geleidingsstoornissen (zie ook rubriek 4.5).

Bètablokkers kunnen het aantal en de duur van angineuze aanvallen doen toenemen bij patiënten met Prinzmetalangina vanwege ongehinderde alfareceptorgemedieerde vasoconstrictie van de kransslagaders. Niet-selectieve bètablokkers mogen niet worden gebruikt bij deze patiënten, en bèta 1-selectieve blokkers alleen met de grootste voorzichtigheid.

Bij congestief hartfalen draagt de bètablokkade het potentiële risico in zich dat de myocardcontractiliteit verder verminderd wordt en een ernstiger hartfalen veroorzaakt wordt. Bij het eerste teken of symptoom van naderend hartfalen moeten er geen verdere doses landiolol meer worden toegediend en moeten patiënten de juiste medische behandeling krijgen.

Bij het gebruik van landiolol ter controle van de ventriculaire respons bij patiënten met supraventriculaire aritmieën is voorzichtigheid geboden wanneer de hemodynamica van de patiënt verstoord is of wanneer de patiënt andere geneesmiddelen gebruikt die een of alle van de volgende functies verminderen: perifere weerstand, myocardvulling, myocardcontractiliteit of geleiding van de elektrische impuls in het myocard.

De belangrijkste metaboliet van landiolol wordt uitgescheiden via de nieren en het is aannemelijk dat deze zich ophoopt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Hoewel deze metaboliet geen bètablokkerende werking heeft, ook niet in doseringen die 200 keer hoger zijn dan de moederstof, dient landiolol met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een insufficiënte nierfunctie.

Bij patiënten met feochromocytoom moet landiolol met voorzichtigheid en uitsluitend na voorbehandeling met alfareceptorblokkers worden gebruikt (zie ook rubriek 4.3).

Patiënten met een bronchospastische aandoening mogen, over het algemeen, geen bètablokkers toegediend krijgen. Vanwege de hoge relatieve bèta-1-selectiviteit en titreerbaarheid kan landiolol met voorzichtigheid bij dergelijke patiënten worden gebruikt. Landiolol moet voorzichtig worden aangepast, om de laagst mogelijke werkzame dosis te verkrijgen. Als er een bronchospasme optreedt, moet er geen dosis landiolol meer worden toegediend en moet, indien nodig, een bèta 2-agonist worden toegediend. Als de patiënt al een bèta 2-receptorstimulerend middel gebruikt, kan het nodig zijn de dosis ervan opnieuw te beoordelen.

Bij patiënten met perifere bloedsomloopstoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, intermitterende claudicatie) moeten bètablokkers met grote voorzichtigheid worden gebruikt omdat deze stoornissen kunnen verergeren.

Bètablokkers kunnen zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties doen toenemen. Het is mogelijk dat patiënten die bètablokkers gebruiken geen respons vertonen op de gebruikelijke doses epinefrine, gebruikt voor de behandeling van anafylactische reacties (zie ook rubriek 4.5).

Rapibloc concentraat bevat 672 mg ethanol (96%) per maximale enkele dosis (berekend voor een patiënt van 70 kg), wat overeenkomt met nog geen 17 ml bier of 7 ml wijn per dosis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Calciumantagonisten zoals dihydropyridinederivaten (bijv. nifedipine) kunnen het risico op hypotensie vergroten. Bij patiënten met hartinsufficiëntie kan gelijktijdige behandeling met bètablokkers leiden tot hartfalen. Zorgvuldige aanpassing van landiolol en passende monitoring van de hemodynamica worden aanbevolen.

Toediening van landiolol moet met voorzichtigheid worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met verapamil, diltiazem, klasse I-antiarritmica, amiodaron of digitalispreparaten, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot overmatige onderdrukking van de hartfunctie en/of atrioventriculaire geleidingsstoornissen.

Landiolol mag niet gelijktijdig worden gebruikt met verapamil of diltiazem bij patiënten met atrioventriculaire geleidingsstoornissen (zie rubriek 4.4).

Bij gelijktijdig gebruik van landiolol en insuline of orale antidiabetica kan het bloedsuikerverlagende effect worden beïnvloed. Wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend, dient er op de bloedsuikerspiegel te worden gelet, aangezien bèta-adrenerge blokkade tekenen van hypoglykemie zoals tachycardie kan maskeren.

Geneesmiddelen die worden gebruikt tijdens anesthesie

Voortzetting van het gebruik van de bètablokker tijdens inductie van narcose, intubatie en beëindiging van narcose verkleint het risico op aritmie.

Indien de intravasculaire volumestatus van de patiënt onzeker is of antihypertensiva gelijktijdig met landiolol worden toegediend, kan reflex tachycardie worden verzwakt en kan het risico op hypotensie toenemen. De anesthesist moet worden geïnformeerd wanneer de patiënt naast landiolol nog een bètablokker toegediend krijgt.

De hypotensieve effecten van inhalatieanesthetica kunnen worden versterkt bij gebruik van landiolol. De dosering van een van beide middelen kan zo nodig worden aangepast om de gewenste hemodynamica te handhaven.

De toediening van landiolol dient met voorzichtigheid te worden getitreerd wanneer het tegelijkertijd gebruikt wordt met anesthetica met bradycardisch effect, esterase-substraten (bijv. suxamethoniumchloride) of cholinesteraseremmers (bijv. neostigmine), aangezien gelijktijdige toediening het bradycardische effect kan versterken of de werkingsduur van landiolol kan verlengen.

Uit *in vitro*-onderzoek met menselijk plasma bleek dat gelijktijdige toediening van suxamethonium de maximale bloedconcentratie van landiololhydrochloride met ongeveer 20% kon verhogen. De antagonistische remming kan ook de duur van het door suxamethoniumchloride geïnduceerde neuromusculaire blok verlengen.

Interacties met andere geneesmiddelen

De combinatie van landiolol met ganglionblokkers kan het hypotensieve effect versterken.

NSAID's kunnen de hypotensieve effecten van bètablokkers verminderen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van floctafenine of amisulpride met bètablokkers.

Bij gelijktijdige toediening van landiolol met tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazinen of antihypertensiva kan het bloeddrukverlagende effect worden versterkt. De toediening van landiolol moet voorzichtig worden aangepast om onverwachte hypotensie te voorkomen.

De effecten van landiolol kunnen teniet worden gedaan indien het gelijktijdig wordt toegediend met sympathicomimetica die de werking van een bèta-adrenerge agonist hebben. De dosering van elk van deze middelen moet mogelijk worden aangepast op basis van de respons van de patiënt, of het gebruik van andere therapeutische middelen moet worden overwogen.

Catecholamine-afbrekende middelen of antisymphotonica (bijv. reserpine, clonidine, dexmedetomidine) kunnen een additief effect hebben wanneer deze gelijktijdig met landiolol worden toegediend. Patiënten die gelijktijdig met deze middelen worden behandeld moeten daarom nauwlettend worden gemonitord voor aanwijzingen van hypotensie of duidelijke bradycardie.

Bij gelijktijdig gebruik van clonidine en bètablokkers neemt het risico op "rebound"hypertensie toe. Hoewel een rebound-hypertensief effect niet werd waargenomen na toediening van landiolol gedurende 24 uur, kan zo'n effect niet worden uitgesloten als landiolol wordt gebruikt in combinatie met clonidine.

Anafylactische reacties die worden veroorzaakt door andere geneesmiddelen kunnen ernstiger zijn bij patiënten die bètablokkers gebruiken. Deze patiënten kunnen resistent zijn voor behandeling met epinefrine in de normale dosis, maar intraveneuze injectie van glucagon is effectief (zie ook rubriek 4.4).

Wanneer heparine intraveneus werd toegediend tijdens landiolol-infusie bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergingen, was er een afname van 50% in de plasmaconcentraties van landiolol in combinatie met een door heparine geïnduceerde daling van de bloeddruk en toename van de circulatietijd van landiolol. De hartfrequentiewaarden veranderden niet in deze situatie.

De interactiemogelijkheden van de landiololmetabolieten M1 en M2 met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen zijn niet bekend. De farmacodynamische effecten van de metabolieten worden niet klinisch relevant geacht (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Het is niet bekend of de mate van de farmacokinetische of farmacodynamische geneesmiddeleninteracties bij pediatriese patiënten gelijk is aan die bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Rapibloc concentraat bij zwangere vrouwen. De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op klinisch relevante effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van landiolol te vermijden tijdens de zwangerschap.

Op basis van de farmacologische werking van bètablokkers moet later in de zwangerschap rekening worden gehouden met bijwerkingen (vooral hypoglykemie, hypotensie en bradycardie) bij de foetus en pasgeborene. Als een behandeling met landiolol nodig wordt geacht, moeten de uteroplacentaire bloeddorstrooming en de groei van de foetus worden gemonitord. Het pasgeboren kind moet nauwlettend worden gemonitord.

Rapibloc concentraat bevat alcohol (zie rubrieken 2 en 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of landiolol of de metabolieten hiervan in de moedermelk van de mens worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat landiolol in melk wordt uitgescheiden. Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met landiolol moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Rapibloc concentraat bevat alcohol (zie rubrieken 2 en 4.4).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek bleek landiolol de vruchtbaarheid niet te veranderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent waargenomen bijwerkingen die werden gemeld in gepubliceerde literatuur over klinische onderzoeken (1.569 patiënten) en in postmarketingonderzoeken naar behandelingsresultaten/gebruikssurveys (1.257 patiënten) met betrekking tot landiolol waren hypotensie en bradycardie (≥ 1 , < 10 %).

De bijwerkingen worden hieronder in tabelvorm weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>soms</i> : Pneumonie <i>zelden</i> : Mediastinitis
---------------------------------------	----------------------------------------------------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>zelden:</i> Trombocytopenie, bloedplaatjesaandoening
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>soms:</i> Hyponatriëmie <i>zelden:</i> Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>soms:</i> Cerebrale ischemie, hoofdpijn <i>zelden:</i> Cerebraal infarct, cerebrovasculair accident, insult
Hartaandoeningen	<i>vaak:</i> Bradycardie <i>soms:</i> Hartstilstand, sinusstilstand, tachycardie <i>zelden:</i> Myocardinfarct, ventriculaire tachycardie, atriale fibrillatie, lage cardiac output syndroom, atrioventriculair blok, bundeltakblok rechts, supraventriculaire extrasystole, ventriculaire extrasystole
Bloedvataandoeningen	<i>vaak:</i> Hypotensie <i>soms:</i> Hypertensie <i>zelden:</i> Shock, opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>soms:</i> Pulmonaal oedeem <i>zelden:</i> Astma, ademnood, luchtwegaandoening, bronchospasme, dyspneu, hypoxie
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>soms:</i> Braken, misselijkheid <i>zelden:</i> Abdominaal ongemak, orale afscheiding, slechtriëkende adem
Lever- en galaandoeningen	<i>soms:</i> Leveraandoening <i>zelden:</i> Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>zelden:</i> Erytheem, koud zweet
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>zelden:</i> Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>zelden:</i> Renaal falen, acuut nierletsel, oligurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>zelden:</i> Pyrexie, koude rillingen, borstongemak, pijn op de toedieningsplaats <i>niet bekend:</i> Pijn op de aanbrengingsplaats, injectieplaatsreactie, drukgevoel
Onderzoeken	<i>vaak:</i> Bloeddruk verlaagd <i>soms:</i> Elektrocardiogram ST-segmentdepressie, hartindex abnormaal, alanineaminotransferase (ALAT /GPT) abnormaal, aspartaataminotransferase (ASAT /GOT) abnormaal, bloedbilirubine abnormaal, witte bloedceltelling abnormaal, rode bloedceltelling abnormaal, hemoglobine abnormaal, hematocriet abnormaal, plaatjestelling abnormaal, bloedlactaatdehydrogenase abnormaal, bloedureum abnormaal, bloedcreatinine verhoogd, bloedcreatininefosfokinase abnormaal, eiwit totaal abnormaal, bloedalbumine abnormaal, bloednatrium abnormaal, bloedkalium abnormaal, bloedcholesterol abnormaal, bloedtriglyceriden abnormaal, eiwit in de urine aanwezig <i>zelden:</i> Bloeddruk verhoogd, elektrocardiogram T-golfomkering, elektrocardiogram QRS-complex verlengd, hartfrequentie verlaagd, pulmonale arteriële druk verhoogd, pO ₂ verlaagd, neutrofielentelling abnormaal, bloed alkalische fosfatase abnormaal, leukocyten alkalische fosfatase, vrije vetzuren abnormaal, bloedchloride abnormaal, glucose in de urine

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypotensie en bradycardie (zie ook rubriek 4.2) waren de meest voorkomende waargenomen bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met landiolol. Hypotensie werd waargenomen bij 8,5% van de 948 patiënten die behandeld werden met landiolol in gecontroleerde klinische onderzoeken (vs. 2.1% behandeld

met placebo, 8,5% met actieve controlemedicatie en 5,7% zonder behandeling) en bij 8,6% van de 581 patiënten in niet-gecontroleerde onderzoeken. Bradycardie werd waargenomen bij 2,1% van de 948 patiënten die behandeld werden met landiolol in gecontroleerde klinische onderzoeken (vs. 0% behandeld met placebo, 2,5% met controlemedicatie en 2,4% zonder behandeling) en bij 0,5% van de 581 patiënten in niet-gecontroleerde onderzoeken. In postmarketingonderzoeken naar behandelingsresultaten/gebruikssurveys met landiolol was de frequentie van de bijwerkingen hypotensie en bradycardie respectievelijk 0,8% en 0,7% (van 1.257 patiënten). Alle gevallen van hypotensie en bradycardie die verband hielden met de landiololbehandeling in de beschreven onderzoeken verdwenen of verbeterden, zonder dat er enige actie was ondernomen of binnen enkele minuten na stopzetting van landiolol en/of aanvullende behandeling.

Ernstige bijwerkingen, gebaseerd op klinische onderzoeken/postmarketinggebruikssurveys: Shock ten gevolge van overmatige hypotensie werd gemeld bij één patiënt in een perioperatief klinisch onderzoek, met zware bloeding (deze bijwerking verdween 10 minuten na stopzetting van landiolol, prostaglandine en isofluraan). Hartstilstand, volledig AV-blok, sinusstilstand, en ernstige bradycardie, werden voornamelijk in verband gebracht met oudere patiënten of met patiënten met hypertensie of hartaandoeningen als complicaties.

De maatregelen die genomen moeten worden als deze specifieke bijwerkingen optreden, worden beschreven in rubriek 4.2.

Laboratoriumparameters: Abnormale veranderingen in laboratoriumwaarden werden gemeld in verband met bijwerkingen, maar werden ook apart gemeld. In gecontroleerde onderzoeken werden abnormale veranderingen in ALAT, ASAT of bilirubine gemeld bij 5% van de patiënten die werden behandeld met landiolol (n=241) en bij 7% van de controlegroep (n=243). De algehele frequentie van veranderingen in laboratoriumparameters in deze onderzoeken was 8,7% bij patiënten die werden behandeld met landiolol en 13,6% in de controlegroep. De veranderingen in laboratoriumwaarden verdwenen of namen af en werden niet klinisch relevant geacht.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens over het gebruik van landiolol bij ouderen. Onzekerheden met betrekking tot het veiligheidsprofiel van landiolol moeten in overweging worden genomen, aangezien bijwerkingen ook kunnen ontstaan door het gebruik van co-medicaties of door de anesthesie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering kunnen de volgende symptomen optreden: Ernstige hypotensie, ernstige bradycardie, AV-blok, hartinsufficiëntie, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasme, respiratoire insufficiëntie, bewustzijnsverlies tot coma, convulsies, misselijkheid, braken, hypoglykemie, hyperkaliëmie.

In geval van overdosering mogen er geen verdere doses landiolol meer worden toegediend.

Hoe lang het duurt voordat symptomen verdwijnen na overdosering, is afhankelijk van de toegediende hoeveelheid landiolol. Hoewel het hartslagvertragende effect van landiolol snel afneemt na beëindiging van de toediening, kan dit langer dan de 30 minuten duren, zoals waargenomen bij stopzetting van landiolol in therapeutische doseringen. Op basis van de waargenomen klinische effecten moeten de volgende algemene maatregelen worden overwogen:

- *Bradycardie:* er dient atropine of een ander anticholinergicum intraveneus te worden toegediend en vervolgens een bèta-1-stimulans (dobutamine etc.). Als bradycardie niet voldoende behandeld kan worden, kan een pacemaker noodzakelijk zijn.

- *Bronchospasme*: toediening van vernevelde bèta 2-sympathicomimetica. Als deze behandeling niet voldoende is, moet intraveneuze toediening van bèta 2-sympathicomimetica of aminofylline worden overwogen.
- *Symptomatische hypotensie*: intraveneuze toediening van vloeistoffen en/of pressoragentia.
- *Cardiovasculaire depressie of cardiale shock*: mogelijke toediening van diuretica (in geval van longoedeem) of sympathicomimetica. De dosis sympathicomimetica (naargelang van de symptomen bijv. dobutamine, dopamine, noradrenaline, adrenaline enz.) is afhankelijk van het therapeutisch effect. Als verder behandelen noodzakelijk is, kunnen de volgende middelen intraveneus worden toegediend: atropine, inotrope middelen, calciumionen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bètablokkers

ATC-code: C07AB14

Werkingsmechanisme/farmacodynamische effecten

Landiolol is een uiterst selectieve bèta-1-adrenoreceptorantagonist (de selectiviteit voor bèta-1-receptorblokkade is 255 keer hoger dan voor bèta-2-receptorblokkade), die de positieve chronotrope effecten van de catecholaminen adrenaline en noradrenaline op het hart remt, waar bèta-1-receptoren zich voornamelijk bevinden. Van landiolol wordt gedacht dat het, net als andere bètablokkers, de sympathische drive reduceert, wat leidt tot verlaging van de hartfrequentie, afname in het spontaan vuren van ectopische pacemakers, vertraging van de geleiding en verlenging van de refractaire periode van de AV-knoop. Landiolol vertoont *in vitro* geen enkele membraan-stabiliserende activiteit of intrinsieke sympathomimetische activiteit. In preklinische en klinische onderzoeken hield landiolol tachycardie onder controle op een uiterst kortwerkende manier met een snelle aanvang en einde van de werking, en vertoonde het voorts anti-ischemische en cardioprotectieve effecten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Uitgaande van de gegevens uit gepubliceerde klinische onderzoeken werden 991 patiënten met perioperatieve of paroxismale supraventriculaire tachyritmie (SVT) behandeld met landiolol. Het werkzaamheidseindpunt werd bepaald als verlaging van de hartfrequentie en/of conversie naar sinusritme voor de behandeling van sinustachycardie of SVT's. Voor de preventie van perioperatieve atriumfibrillatie en voor de behandeling of preventie van hemodynamische bijwerkingen en andere reacties op specifieke stimuli met betrekking tot invasieve ingrepen, werden 3.039 patiënten behandeld met landiolol. Regulering van de hartslag en de bloeddruk was de voornaamste werkzaamheidsparameter in deze onderzoeken. Een significante verlaging in hartfrequentie of preventie van pieken in de hartfrequentie werd waargenomen bij met landiolol behandelde patiënten. Uit de klinische onderzoeken zijn veiligheidsgegevens beschikbaar met betrekking tot 1.569 proefpersonen (zie rubriek 4.8). In gecontroleerde onderzoeken werden bijwerkingen waargenomen bij 12% van de patiënten die met landiolol werden behandeld (vs. 5,8% die met placebo werden behandeld, 20,5% die met een actieve controlemedicatie waren behandeld, en 6,1 % zonder behandeling). In niet-gecontroleerde onderzoeken was het percentage bijwerkingen bij patiënten die met landiolol waren behandeld 16%. In een postmarketingonderzoek naar behandelingsresultaten/gebruikerssurvey werden 1.257 patiënten met peri/postoperatieve SVT (inclusief atriumflutter) behandeld met landiolol. Het percentage bijwerkingen was 8,0%.

Pediatrie patiënten

Het gebruik van Rapibloc concentraat wordt niet aanbevolen bij pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2).

Gegevens over de behandeling van supraventriculair tachyritmie met een andere formulering van landiolol (d.w.z. poeder voor oplossing voor infusie) bij kinderen zijn beperkt en gebaseerd op gepubliceerde literatuur. Een continue infusie van 4 microgram/kg LG/min van landiolol verlaagde de hartfrequentie en

bracht het normale sinusritme terug bij een 3 maanden oude baby met postoperatieve junctionele ectopische tachycardie (JET).

Vier patiënten tussen de 14 dagen en 2 jaar oud die perioperatieve JET ontwikkelden, werden behandeld met landiolol. Bij alle patiënten werd door toediening van landiolol in een dosis variërend van 1,0 tot 10,0 microgram/kg LG/min een geslaagde beheersing van de hartfrequentie bereikt. Er traden geen bijwerkingen zoals bradycardie, hypotensie of hypoglykemie op.

In een retrospectieve analyse werden 12 patiënten tussen de 4 dagen en 5 jaar oud bij wie de diagnose postoperatieve tachyritmie was gesteld, behandeld met landiolol (de gemiddelde onderhoudsdosering was $6,8 \pm 0,9$ microgram/kg LG/min) voor verlaging van de hartfrequentie of conversie naar sinusritme. Tachyritmie werd geconverteerd naar sinusritme in 70,0% van de gevallen en de gemiddelde tijd om verlaging van de hartfrequentie te bereiken, was $2,3 \pm 0,5$ uur. Bradycardie werd waargenomen bij één patiënt die behandeld werd met landiolol in een dosering van 10 microgram/kg LG/min.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde piekplasmaconcentratie van landiolol was respectievelijk 316 ng/ml, 847 ng/ml en 1.269 ng/ml na een enkele bolustoediening van 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg of 0,3 mg/kg aan gezonde vrijwilligers gedurende 15, 30 en 45 seconden. Vanwege de moleculaire kenmerken van landiolol (laag moleculair gewicht van circa 0,5 kDa en lage eiwitbindende capaciteit), wordt geen significante reabsorptie door actief transport via de renale opnametransporters OAT1, OAT3 of OCT2 verwacht.

Distributie

Het distributievolume van landiolol was 0,3 l/kg-0,4 l/kg na een enkele bolustoediening van 100 - 300 microgram/kg of in steady state tijdens een landiolol-infusie van 20 - 80 microgram/kg/min. De eiwitbinding van landiolol is laag (<10%) en dosisafhankelijk.

Biotransformatie

Landiolol wordt gemetaboliseerd via hydrolyse van het ester-aandeel van landiolol. In-vitro- en in-vivo-gegevens suggereren dat landiolol voornamelijk wordt gemetaboliseerd in het plasma door pseudocholinesterasen en carboxylesterasen. Hydrolyse geeft een ketaal af (het alcoholische bestanddeel), dat vervolgens wordt gesplitst in glycerol en aceton, en het bestanddeel carbonzuur (metaboliet M1), dat vervolgens bèta-oxidatie ondergaat om metaboliet M2 te vormen (een gesubstitueerd benzoëzuur). De bèta-1-adrenoreceptorblokkerende werking van landiololmetabolieten M1 en M2 is 1/200 of minder van de moederverbinding, wat duidt op een verwaarloosbaar effect op de farmacodynamiek rekening houdend met de maximale aanbevolen landiololdosering.

Noch de moederstof landiolol noch de metabolieten M1 en M2 vertoonden een remmende werking op de metabole activiteit van verschillende moleculaire soorten van cytochroom P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4) *in vitro*. De cytochroom P450-inhoud was niet beïnvloed bij ratten na herhaalde intraveneuze toediening van landiolol. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een mogelijk effect van landiolol of de metabolieten daarvan op inductie of tijdsafhankelijke remming van CYP P450.

Eliminatie

Bij de mens is de belangrijkste excretieroute van landiolol de urine. Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 75% van de toegediende dosis (54,4% als metaboliet M1 en 11,5% als metaboliet M2) binnen 4 uur uitgescheiden. De primaire excretie/eliminatie route van landiolol is via urine met een urinair excretiepercentage voor landiolol en de belangrijkste metabolieten hiervan, M1 en M2, van >99% binnen 24 uur.

De totale lichaamsklaring van landiolol was 66,1 ml/kg/min, 57,3 ml/kg/min, en 54,1 ml/kg/min na een enkele bolustoediening van 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg of 0,3 mg/kg aan gezonde vrijwilligers.

De eliminatiehalfwaardetijd van landiolol was 3,20–3,63 minuten na een enkele bolustoediening van 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg of 0,3 mg/kg.

Lineariteit/non-lineariteit

Landiolol vertoonde een lineaire relatie van dosis- en plasmaconcentratie bij alle aanbevolen doseringen.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

De invloed van de leverfunctie op de farmacokinetiek van landiolol werd onderzocht bij zes patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (5 patiënten Child-Pugh klasse A, één patiënt Child-Pugh klasse B, gemiddelde plasmacholinesterasespiegel -62%) en zes gezonde vrijwilligers. Patiënten met leverinsufficiëntie vertonen een afname in het distributievolume van landiolol en een toename in de plasmalandiololspiegel van 40%. De halfwaardetijd en eliminatie van het geneesmiddel verschillen niet van die van gezonde volwassenen.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet beoordeeld.

Kaukasische en Aziatische patiënten

Er zijn geen belangrijke verschillen in de farmacokinetiek van landiolol waargenomen tussen Kaukasische en Japanse patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkele en herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. In reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken bij ratten had landiolol geen invloed op de vruchtbaarheid en had het geen negatieve invloed op de embryofetale ontwikkeling tot aan maternaal toxische doseringen. In een onderzoek naar peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten, werden verminderde toename in lichaamsgewicht en verminderde overleving bij 4 dagen na de geboorte waargenomen bij hoge-dosis F1-jongen bij maternaal toxische doseringen. Dit effect is waarschijnlijk niet klinisch relevant, aangezien het na herhaalde toediening optrad.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex
Macrogol 300
Ethanol 96%
Natriumchloride
Kaliumchloride
Dinatriumfosfaat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

De chemische en fysische stabiliteit in gebruik na verdunning is aangetoond voor 24 uur bij 25°C. Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk

wordt gebruikt zijn de bewaartijden in gebruik en de bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen (Type 1) 3 ml ampul, met 2 ml concentraat voor oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootte van vijf ampullen per omdoos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Rapibloc concentraat mag niet onverdund worden toegediend.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor gebruik

Bereid een oplossing van 2 mg/ml door 2 ml van het concentraat te verdunnen met 8 ml van een van de volgende oplossingen:

- NaCl 9 mg/ml (0,9%) oplossing
- Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing
- Ringer-oplossing
- Ringer-lactaatoplossing

Informatie over de pH en osmolaliteit van de landiololoplossingen klaar voor toediening:

Landiololhydrochloride 20 mg/2 ml concentraat verdund met	pH	Osmolaliteit [Osm/kg]
	Verdunde oplossing (vrij van zichtbare deeltjes)	
NaCl 9 mg/ml (0,9%) oplossing	6,3	1,896
Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing	6,4	1,918
Ringer-oplossing	6,3	1,799
Ringer-lactaatoplossing	6,4	1,802

Verdunde oplossingen dienen visueel gecontroleerd te worden op zichtbare deeltjes en verkleuring. Alleen heldere en kleurloze oplossingen mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rapibloc 20 mg/2 ml concentraat voor oplossing voor injectie RVG 116684

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 augustus 2016

Datum van laatste verlenging: 29 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 2 oktober 2021