

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Landiolol Hydrochloride Orpha-Devel 300 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon bevat 300 mg landiololhydrochloride, overeenkomend met 280 mg landiolol.

Na reconstitutie (zie rubriek 6.6) bevat elke ml 6 mg landiololhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Landiolol is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- 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.

De infusie wordt gewoonlijk gestart met een infusiesnelheid van 10 - 40 microgram/kg/min, waarmee het hartslagvertragende effect binnen 10 tot 20 min wordt bereikt.

Als een snel begin van het hartslagvertragende effect wenselijk is (binnen 2 tot 4 min), kan een optionele oplaaddosis van 100 microgram/kg/min gedurende 1 min overwogen worden, gevolgd door een continue intraveneuze infusie van 10 - 40 microgram/kg/min.

Bij patiënten met een hartdisfunctie moeten lagere aanvangsdoses worden gebruikt. De doseringsinstructies worden verstrekt onder “Speciale patiëntengroepen” en in het geïntegreerde doseringsschema.

Maximale dosering: De onderhoudsdosis kan verhoogd worden tot 80 microgram/kg/min gedurende een beperkte periode (zie rubriek 5.2), indien de cardiovasculaire status van de patiënt een dergelijke verhoging van de dosis vereist en mogelijk maakt en de maximale dagelijkse dosis niet overschreden wordt.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van landiolol hydrochloride is 57,6 mg/kg/dag (bijv. infusie van 40 microgram/kg/min voor 24 uur).

Er is beperkte ervaring met landiololinfusies die langer duren dan 24 uur voor doses > 10 µg/kg/min.

Conversieformule voor continue intraveneuze infusie: microgram/kg/min naar ml/uur (landiolol 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Streefdosis (microgram/kg/min) x lichaamsgewicht (kg)/100 = infusiesnelheid (ml/uur)

Conversietabel (voorbeeld):

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

Optionele boltoediening voor hemodynamisch stabiele patiënten:

Conversieformule van 100 microgram/kg/min naar ml/uur (landiolol 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Oplaaddosis infusiesnelheid (ml/uur) voor 1 minuut = lichaamsgewicht (kg)

(Voorbeeld: infusiesnelheid 70 ml/uur voor een oplaaddosis gedurende 1 minuut voor een patiënt van 70 kg)

In geval van een bijwerking (zie rubriek 4.8), dient de dosis landiolol te worden verlaagd of de infusie te worden gestaakt, en dient de patiënt zo nodig passende medische behandeling te krijgen. In geval van hypotensie of bradycardie kan de toediening van landiolol opnieuw worden gestart in een lagere dosis nadat de bloeddruk of hartfrequentie op een aanvaardbaar niveau is teruggekeerd. Bij patiënten met een lage systolische bloeddruk is extra voorzichtigheid geboden bij aanpassing van de dosering en tijdens de onderhoudsinfusie.

Overgang naar een ander geneesmiddel: Nadat de hartfrequentie voldoende onder controle gebracht is en een stabiele klinische toestand bij de patiënt bereikt is, kan worden overgegaan op andere geneesmiddelen (zoals orale anti-aritmica).

Wanneer landiolol wordt vervangen door andere geneesmiddelen, moet de arts de aanwijzingen in de productinformatie en de dosering van het geselecteerde andere geneesmiddel zorgvuldig in overweging nemen. Wanneer er wordt overgegaan naar een ander geneesmiddel moet de dosering van landiolol als volgt worden verminderd:

- Binnen het eerste uur nadat de eerste dosis van het andere geneesmiddel is toegediend, kan de snelheid van de landiolol-infusie worden gehalveerd (50%).
- Na toediening van de tweede dosis van het andere geneesmiddel moet de respons van de patiënt worden gecontroleerd en als voldoende controle gehandhaafd blijft gedurende minstens een uur, kan de landiolol-infusie worden stopgezet.

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 laagste dosis, wordt aanbevolen bij patiënten met alle gradaties van leverinsufficiëntie.

Hartdisfunctie: bij patiënten met een verstoorde linkerventrikelfunctie (LVEF <40%, cardiale index (CI) <2,5 l/min/m², NYHA 3-4), bijv. na hartchirurgie, tijdens ischemie of in septische situaties zijn lagere doses, vanaf 1 microgram/kg/min en onder nauwlettende controle van de bloeddruk stapsgewijs verhoogd tot 10 microgram/kg/min, gebruikt om een geslaagde beheersing van de hartfrequentie te bereiken. Verdere dosisverhogingen kunnen worden overwogen onder nauwgezette hemodynamische monitoring indien nodig en verdragen door de cardiovasculaire status van de patiënt.

Pediatrische patiënten: de veiligheid en werkzaamheid van landiolol bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Landiolol moet vóór toediening worden gereconstitueerd (voor instructies, zie rubriek 6.6) en onmiddellijk na opening worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 6.3).

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

Landiolol dient intraveneus via een centrale lijn of een perifere lijn te worden toegediend en mag niet via dezelfde intraveneuze lijn als andere geneesmiddelen worden toegediend (zie rubriek 6.6).

In tegenstelling tot andere bètablokkers vertoont landiolol geen onthoudingstachycardie als reactie op abrupte beëindiging na 24 uur continue infusie. Toch dienen patiënten nauwlettend te worden gemonitord wanneer de toediening van landiolol moet worden gestopt.

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)
- Sicksinussyndroom zonder pacemaker
- Ernstige geleidingsstoornissen in de atrioventriculaire (AV) knoop (zonder pacemaker): 2e- of 3e- graads AV-blok
- Cardiogene shock
- Ernstige hypotensie
- Gedecompenseerd hartfalen wanneer dit geen verband houdt met de aritmie
- Pulmonale hypertensie
- Onbehandeld feochromocytoom
- Acute astma-aanval
- Ernstige, niet-corrigeerbare metabole acidose

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Landiolol moet vóór toediening worden gereconstitueerd en onmiddellijk na opening worden gebruikt (zie rubriek 6).

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

Monitoren

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

Pre-excitatiesyndroom

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.

Eerstegraads hartblok

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

Prinzmetalangina

Bètablokkers kunnen het aantal en de duur van angineuze aanvallen doen toenemen bij patiënten met Prinzmetalangina (vasospastische angina) 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.

Hartfalen en verstoorde hemodynamica

Bij het gebruik van landiolol ter controle van de ventriculaire respons bij patiënten met supraventriculaire aritmieën is voorzichtigheid geboden bij patiënten met (reeds aanwezig) hartfalen of 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 voordelen van potentiële frequentiecontrole moeten worden afgewogen tegen het risico dat de myocardcontractiliteit verder verminderd wordt. Bij het eerste teken of symptoom van verdere verslechtering mag de dosis niet worden verhoogd en, indien nodig, moet de behandeling met landiolol worden gestaakt en moeten patiënten de juiste medische behandeling krijgen.

Gelijktijdige toediening

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

Diabetici

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.

Nierinsufficiëntie

De belangrijkste metabooliet van landiolol (M1) wordt uitgescheiden via de nieren en het is aannemelijk dat deze zich ophoopt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Hoewel deze metabooliet 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.

Feochromocytoom

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

Bronchospastische aandoening

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 getitreerd, om de laagst mogelijke werkzame dosis te verkrijgen. Als er een bronchospasme optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en, 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.

Perifere bloedsomloopstoornissen

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).

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het eigenlijk "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Calciumantagonisten

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

Antiarritmica

Toediening van landiolol moet met voorzichtigheid worden getitreerd bij gelijktijdig gebruik met verapamil, diltiazem, klasse I-antiarritmica of 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).

Antidiabetica

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 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 hartslagvertragend effect, esterase-substraten (bijv. suxamethoniumchloride) of cholinesteraseremmers (bijv. neostigmine), aangezien gelijktijdige toediening het hartslagvertragende 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.

Niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's)

NSAID's kunnen de hypotensieve effecten van bètablokkers verminderen.

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

Medicijnen met antihypertensieve effecten (inclusief antidepressiva, antipsychotica etc.)

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. Met name bij het gebruik van amisulpride is voorzichtigheid geboden.

De combinatie van landiolol met ganglionblokkerende medicijnen kan het hypotensieve effect versterken.

Sympathicomimetica

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

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.

Heparine

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.

Interacties met andere medicijnen

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).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van landiolol bij zwangere vrouwen. In een placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij 32 patiënten waarbij een keizersnede gepland was, verminderde 200 microgram/kg landiolol toegediend op het moment van de anesthesie-inductie de hemodynamische respons veroorzaakt door tracheale intubatie. Er werden geen bijwerkingen gemeld. Er werden geen verschillen waargenomen in de foetale Apgar-scores bij 1 min en 5 min tussen patiënten die landiolol toegediend kregen en niet-behandelde patiënten. Vanwege de hoge bèta-1-selectiviteit was landiolol niet van invloed op de baarmoedercontracties. 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.

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 (voor details zie rubriek 5.3). 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.

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 klinische onderzoeken (2.329 patiënten) en in postmarketingonderzoeken naar behandelingsresultaten/gebruikssurveys (1.257 patiënten) met betrekking tot landiolol waren hypotensie (verlaging van de bloeddruk) 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
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>zelden</i> : Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>soms</i> : Cerebrale ischemie, hoofdpijn <i>zelden</i> : Cerebraal infarct
Hartaandoeningen	<i>vaak</i> : Bradycardie <i>soms</i> : Hartstilstand, tachycardie, atriale fibrillatie, ventriculaire extrasystole <i>zelden</i> : Ventriculaire tachycardie, lage cardiac output-syndroom, atrioventriculair blok, bundeltakblok rechts, hartfalen, supraventriculaire extrasystole, sinusstilstand, myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	<i>vaak</i> : Hypotensie <i>soms</i> : Hypertensie <i>zelden</i> : Shock, opvliegers, embolisch herseninfarct
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>soms</i> : Astma <i>zelden</i> : Ademnood, luchtwegaandoening, bronchospasme, dyspneu, hypoxie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	<i>soms</i> : Braken, misselijkheid <i>zelden</i> : Abdominaal ongemak, orale afscheiding, slechtriëkende adem
Lever- en galaandoeningen	<i>soms</i> : Leveraandoening
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>soms</i> : Koud zweet, erytheem
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>soms</i> : Nierfalen <i>zelden</i> : Oligurie, acuut nierletsel

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>soms:</i> Pyrexie <i>zelden:</i> Koude rillingen, borstongemak, pijn op de toedieningsplaats, pijn op de aanbreningsplaats, injectieplaatsreactie, drukgevoel
Onderzoeken	<i>vaak:</i> Bloeddruk verlaagd <i>soms:</i> Alanineaminotransferase (ALAT/GPT) verhoogd, aspartaataminotransferase (ASAT/GOT) verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, bloedbilirubine verhoogd, rode bloedceltelling verlaagd, hemoglobine verlaagd, hematocriet verlaagd, plaatjestelling verlaagd, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, bloedureum abnormaal, bloedcreatinine verhoogd, bloedcreatininefosfokinase verhoogd, eiwit totaal verlaagd, bloedalbumine verlaagd, bloednatrium verlaagd, bloedkalium abnormaal, bloedcholesterol abnormaal, bloedchloride verhoogd, witte bloedceltelling verhoogd <i>zelden:</i> Ejectiefractie verminderd, electrocardiogram ST-segmentdepressie, electrocardiogram T-golfomkering, electrocardiogram QRS-complex verlengd, hartoutput verlaagd, pulmonale arteriële druk verhoogd, pO ₂ verlaagd, bloedchloride verlaagd, glucose in de urine, rode bloedceltelling verlaagd, ureum in urine verhoogd, bloedcreatinine verlaagd, plaatjestelling verhoogd, bloedtriglyceriden abnormaal, eiwit in urine, bloed alkalische fosfatase abnormaal

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 5,6% van de 1292 patiënten die behandeld werden met landiolol in gecontroleerde klinische onderzoeken (vs. 1,1% behandeld met placebo, 12,9% met controlemedicatie en 0% zonder behandeling) en bij 7,8% van de 809 patiënten in niet-gecontroleerde onderzoeken. Bradycardie werd waargenomen bij 2,3% van de 1292 patiënten die behandeld werden met landiolol in gecontroleerde klinische onderzoeken (vs. 0,1% behandeld met placebo, 4,8% met controlemedicatie en 3,9% zonder behandeling) en bij 0,3% van de 809 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 aanpassing van de dosering of 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 gemeld in klinische onderzoeken en postmarketing-surveillance voor landiololbehandeling 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.

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 moet de toediening van landiolol onmiddellijk worden gestaakt.

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 30 minuten duren, zoals waargenomen bij stopzetting van landiolol in therapeutische doseringen.

Mogelijk is kunstmatige beademing nodig. 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 chronotopie 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. In 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 1192 patiënten met perioperatieve of paroxysmale supraventriculaire tachyarritmie (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. Regulering van de hartslag was de voornaamste werkzaamheidsparameter in deze onderzoeken. Een significante verlaging in hartfrequentie werd

waargenomen bij met landiolol behandelde patiënten. Uit de klinische onderzoeken zijn veiligheidsgegevens beschikbaar met betrekking tot 2101 proefpersonen, inclusief patiënten die werden behandeld voor de preventie van postoperatief atriumfibrilleren en voor de behandeling of preventie van hemodynamische bijwerkingen en andere reacties op specifieke stimuli in verband met invasieve procedures (zie rubriek 4.8). In gecontroleerde onderzoeken werden bijwerkingen waargenomen bij 17% van de patiënten die met landiolol werden behandeld (vs. 14,3% die met placebo werden behandeld, 38,8% die met een actieve controlemedicatie waren behandeld, en 13,4 % zonder behandeling). In niet-gecontroleerde onderzoeken was het percentage bijwerkingen bij patiënten die met landiolol waren behandeld 15%. 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%.

In drie onderzoeken bij gezonde Kaukasiërs was de meest voorkomende bijwerking hoofdpijn (4 gevallen, 9%), ventriculaire extrasystolen en hypotensie werden waargenomen bij 3 vrijwilligers (6,7%), een injectieplaatsreactie werd gemeld bij 2 deelnemers (4,4%), ventriculaire tachycardie, slechte adem, misselijkheid, braken, drukgevoel en pijn op de toepassingsplaats werden gemeld bij één vrijwilliger (2,2%). In een klinisch onderzoek bij patiënten met atriumfibrilleren of atriumfladderden (n=20) werden 6 bijwerkingen vastgesteld die verband hielden met landiolol. Relevante voorvallen waren 1 geval (5%) van acute nierschade, 3 (15%) voorvallen van hypotensie, 2 (10%) voorvallen van erytheem op de injectieplaats en 1 voorval (5%) van pijn op de injectieplaats. De bijwerking van acute nierschade was ernstig, terwijl alle andere voorvallen licht of matig ernstig waren.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met landiolol in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten in de behandeling of preventie van supraventriculaire aritmie. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Gegevens over de behandeling van supraventriculair tachyarritmie met landiolol 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 tachyarritmie 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.

Tachyarritmie 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

Wanneer landiolol als continue infusie werd toegediend, bereikte de concentratie van landiolol in het bloed steady-statewaarden ongeveer 15 minuten na aanvang van de toediening. Steady state kan ook sneller worden bereikt (maximaal 2-5 minuten) met toedieningsschema's waarbij een hogere oplaaddosis wordt geïnfundeerd gedurende 1 minuut, gevolgd door een continue infusie in een lagere dosering.

Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers was de gemiddelde piekplasmaconcentratie van landiolol 0,294 microgram/ml na een enkele landiolol-bolustoediening van 100 microgram/kg. De steady-state-plasmaconcentraties na 2 uur infusie van 10, 20 en 40 microgram/kg/min waren respectievelijk 0,2, 0,4 en 0,8 microgram/ml.

In een onderzoek met patiënten met atriumfibrilleren of atriumfladderden, ontving één groep doses van 40 microgram/kg/min gedurende maximaal 190 minuten zonder dosisverhoging, wat resulteerde in piekplasmaconcentraties van 0,52 tot 1,77 microgram/ml. In de studiegroep die doses ontving die werden

verhoogd tot 80 microgram/kg/min gedurende 14 tot 174 minuten, werden piekplasmaconcentraties van 1,51 tot 3,33 microgram/ml waargenomen.

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. *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 en infusieduur.

Noch 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 na een enkele bolustoediening landiolol van 100 microgram/kg, en 57 ml/kg/min in steady state na een 20 uur durende continue landiolol-infusie van 40 microgram/kg/min.

De eliminatiehalfwaardetijd van landiolol was 3,2 minuten na een enkele bolustoediening landiolol van 100 microgram/kg, en 4,52 minuten na een 20 uur durende continue landiolol-infusie van 40 microgram/kg/min.

Lineariteit/non-lineariteit

Landiolol vertoonde een lineaire farmacokinetische-farmacodynamische (concentratie-effect) relatie 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.

Landiolol vertoonde geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit bij klinisch relevante infusiesnelheden en blootstellingswaarden. De laagst geïdentificeerde NOAEL was 25 mg/kg/min in een embryo-foetaal onderzoek bij ratten, wat 100 maal hoger is dan de maximale klinische infusiesnelheid.

Uitscheiding van landiolol in de melk werd waargenomen na 1 mg/kg landiolol i.v. bolustoediening aan zogende ratten, terwijl de spiegels in melk de maternale plasmaconcentraties overschreden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol E421

Natriumhydroxide E524 (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De chemische en fysische stabiliteit in gebruik na reconstitutie 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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen (type 1) 50 ml flacon met een chloorbutylrubberen stop en een aluminium flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootte van 1 flacon bevat een poeder voor oplossing voor infusie, met 300 mg landiololhydrochloride. De flacon is verpakt in een kartonnen omdoos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Landiolol mag niet zonder reconstitutie worden toegediend.

Instructies voor gebruik

Reconstitueer 1 flacon met 50 ml van een van de volgende oplossingen:

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

Het witte tot bijna witte poeder lost na reconstitutie volledig op. Voorzichtig mengen tot een heldere oplossing is verkregen. Gereconstitueerde oplossingen moeten visueel worden gecontroleerd op zichtbare deeltjes en verkleuring. Alleen heldere en kleurloze oplossingen mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1b
3002, Purkersdorf
Oostenrijk

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

RVG 129861

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST