

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Runrapiq 300 mg, poudre pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 300 mg de chlorhydrate de landiolol correspondant à 280 mg de landiolol.

Après reconstitution (voir rubrique 6.6), chaque ml contient 6 mg de chlorhydrate de landiolol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre blanche à presque blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le landiolol est indiqué chez l'adulte dans les cas suivants:

- Tachycardies supraventriculaires, en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire, ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.
- Tachycardie sinusale non compensatoire, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.

Le landiolol n'est pas indiqué pour une utilisation chronique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le landiolol doit être utilisé par voie intraveineuse dans un environnement permettant une surveillance hémodynamique. L'administration de landiolol doit être mise en œuvre uniquement par des professionnels de santé qualifiés. Le dosage de landiolol doit être titré de façon individuelle.

La perfusion est généralement débutée à un débit de 10 à 40 microgrammes/kg/min, ce qui permet d'obtenir l'effet bradycardisant en 10 à 20 minutes.

Si un effet bradycardisant rapide (en 2 à 4 minutes) est souhaité, une dose de charge optionnelle de 100 microgrammes/kg/min administrée pendant une minute et suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 10 à 40 microgrammes/kg/min peut être envisagée.

Des doses initiales plus faibles doivent être utilisées chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque et un choc septique. Des instructions pour la posologie sont présentées à la rubrique « Populations particulières » et dans le schéma d'administration.

Dose maximale: la dose d'entretien peut être augmentée jusqu'à 80 microgrammes/kg/min pendant une durée limitée (voir rubrique 5.2), si l'état cardiovasculaire du patient nécessite et permet une telle augmentation de la dose et que la dose maximale journalière n'est pas dépassée.

La dose maximale journalière recommandée de chlorhydrate de landiolol est de 57,6 mg/kg/jour (par ex. pour une perfusion de 40 microgrammes/kg/min pendant 24 heures).

L'expérience est limitée pour des perfusions de landiolol allant au-delà de 24 heures pour des doses > 10 µg/kg/min.

Formule de conversion pour la perfusion intraveineuse continue : microgrammes/kg/min en ml/h (landiolol 300 mg/50 ml = 6 mg/ml)

Dose cible (microgrammes/kg/min) x poids du patient (kg)/100 = débit de perfusion (ml/h)

Tableau de conversion (exemple):

Poids du patient en kg	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/h
50	0,5	1	2,5	5	10	15	20	ml/h
60	0,6	1,2	3	6	12	18	24	ml/h
70	0,7	1,4	3,5	7	14	21	28	ml/h
80	0,8	1,6	4	8	16	24	32	ml/h
90	0,9	1,8	4,5	9	18	27	36	ml/h
100	1	2	5	10	20	30	40	ml/h

Administration d'une dose de charge optionnelle chez les patients présentant une stabilité hémodynamique:

Formule de conversion de 100 microgrammes/kg/min en ml/h (landiolol 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Débit de perfusion de la dose de charge (ml/h) pendant 1 minute = poids du patient (kg)

(Exemple: débit de perfusion de la dose de charge pendant 1 minute de 70 ml/h pour un patient de 70 kg)

En cas de survenue d'un effet indésirable (voir rubrique 4.8), la posologie de landiolol peut être réduite ou la perfusion arrêtée, et une prise en charge médicale adaptée devra être mise en place si nécessaire. En cas de survenue d'hypotension ou de bradycardie, l'administration de landiolol pourra être re-débutée à une dose inférieure une fois la pression artérielle ou la fréquence cardiaque retournée à un niveau acceptable. Chez les patients ayant une pression artérielle systolique basse, une attention particulière sera portée pendant l'ajustement de la posologie et pendant la perfusion d'entretien.

Relais par d'autres médicaments: dès que la fréquence cardiaque souhaitée est atteinte et l'état clinique du patient stabilisé, un relais par d'autres médicaments (tels que les antiarythmiques par voie orale) pourra être mis en place.

Lorsque le landiolol sera remplacé par le médicament relais, le médecin devra attentivement se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit et à la concentration de la spécialité choisie. En cas de passage à un médicament relais, la posologie du landiolol peut être réduite comme suit:

- Dans la première heure suivant l'administration de la première dose du médicament relais, le débit de perfusion du landiolol peut être réduit de moitié (50 %).
- Après l'administration de la deuxième dose du médicament relais, surveiller la réponse obtenue chez le patient. Si la fréquence cardiaque est maintenue constante pendant au moins une heure, arrêter la perfusion de landiolol.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans): aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux: aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants hépatiques: les données disponibles concernant le traitement des insuffisants hépatiques sont limitées (voir rubrique 5.2). Il est recommandé pour les patients insuffisants hépatiques, quel que soit le degré d'insuffisance, de procéder avec précaution à une titration en commençant par la dose la plus faible.

Dysfonctionnement cardiaque: chez les patients présentant une diminution de la fonction ventriculaire gauche (FEVG < 40 %, IC < 2,5 L/min/m², NYHA III-IV), par exemple après une chirurgie cardiaque, pendant une ischémie ou dans les états septiques, des doses initiales plus faibles de 1 microgramme/kg/min, augmentées par paliers jusqu'à 10 microgrammes/kg/min sous surveillance étroite de la pression artérielle, ont été utilisées pour obtenir un contrôle de la fonction cardiaque. Si nécessaire, des augmentations de dose supplémentaires peuvent être envisagées sous surveillance hémodynamique étroite et en fonction de l'état cardiovasculaire du patient.

Choc septique

Chez les patients présentant un choc septique et recevant un traitement vasopresseur, des doses plus faibles, de 1 microgramme/kg/min jusqu'à un maximum de 40 microgrammes/kg/min, ont été utilisées pour parvenir à contrôler la fréquence cardiaque. La dose a été augmentée par paliers de 1 microgramme/kg/min avec un intervalle de dose minimum de 20 minutes sous surveillance étroite de la tension artérielle.

Population pédiatrique: la sécurité et l'efficacité du landiolol chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.

Mode d'administration

Le landiolol doit être reconstitué avant d'être administré (se référer aux instructions en rubrique 6.6) et utilisé immédiatement après ouverture (voir rubriques 4.4 et 6.3).

Le landiolol ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, excepté ceux listés en rubrique 6.6.

Le landiolol doit être administré par voie intraveineuse en utilisant une voie centrale ou une voie périphérique, et ne doit pas être administré en utilisant la même ligne intraveineuse déjà utilisée pour d'autres médicaments (voir rubrique 6.6).

Contrairement aux autres bêta-bloquants, le landiolol n'a pas montré de tachycardie par effet rebond en réponse à un arrêt brusque après une perfusion de 24 heures. Cependant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance accrue lors de l'arrêt de l'administration de landiolol.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir liste des excipients en rubrique 6.1)
- Bradycardie sinusale sévère (moins de 50 battements par minute)
- Maladie du sinus sans stimulateur cardiaque
- Troubles graves de la conduction auriculo-ventriculaire (sans stimulateur cardiaque), blocs auriculo-ventriculaires du second et troisième degré

- Choc cardiogénique
- Hypotension sévère
- Insuffisance cardiaque décompensée lorsqu'elle est considérée comme n'étant pas liée à l'arythmie
- Hypertension pulmonaire
- Phéochromocytome non traité
- Crise d'asthme aiguë
- Acidose métabolique sévère et non corrigeable

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le landiolol doit être reconstitué avant d'être administré et utilisé immédiatement après ouverture (voir rubrique 6).

L'effet indésirable le plus fréquemment observé est l'hypotension qui est rapidement réversible après une administration de fluide et/ou une réduction de la posologie ou un arrêt de la perfusion.

Surveillance

Une surveillance constante de la pression artérielle et de l'ECG est recommandée chez tous les patients traités par landiolol.

Syndrome de pré-excitation

Les bêta-bloquants doivent être évités chez les patients atteints de syndromes de pré-excitation concomitants à la fibrillation atriale. Chez ces patients, les bêta-bloquants peuvent augmenter la conduction par une voie accessoire et précipiter ainsi la survenue d'une fibrillation ventriculaire.

Bloc cardiaque du premier degré

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction atrioventriculaire, les bêta-bloquants doivent uniquement être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré (voir aussi rubrique 4.3).

Angor de Prinzmetal

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises d'angor chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal (angine de poitrine) en raison de la vasoconstriction de l'artère coronaire provoquée par les récepteurs alpha non inhibés. Les bêta-bloquants non-sélectifs ne doivent pas être utilisés chez ces patients et les bêta-bloquants bêta1-sélectifs peuvent l'être mais seulement avec la plus grande précaution.

Insuffisance cardiaque et patients présentant une instabilité hémodynamique

Le landiolol doit être utilisé avec prudence pour le contrôle de la réponse ventriculaire chez les patients présentant des arythmies supraventriculaires en cas d'insuffisance cardiaque (préexistante), d'instabilité hémodynamique ou d'administration concomitante d'autres médicaments réduisant toutes ou certaines des fonctions suivantes : résistance périphérique, remplissage myocardique, contractilité myocardique ou propagation de l'impulsion électrique dans le myocarde. Le bénéfice du contrôle potentiel de la fréquence cardiaque doit être évalué par rapport au risque de diminution supplémentaire de la contractilité myocardique. Au premier signe ou symptôme d'aggravation supplémentaire, la dose ne doit pas être augmentée et, si cela est jugé nécessaire, il conviendra d'interrompre le traitement par landiolol et une prise en charge adaptée des patients devra être considérée.

Administration concomitante

L'administration concomitante de landiolol avec le vérapamil ou le diltiazem n'est pas recommandée chez les patients présentant des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.5).

Patients diabétiques

Le landiolol doit être utilisé avec précaution chez les patients diabétiques ou en cas d'hypoglycémie. L'hypoglycémie est généralement plus sévère avec les bêta-bloquants moins cardio-sélectifs. Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes annonciateurs d'une hypoglycémie tels qu'une tachycardie. Cependant, les vertiges et les sueurs ne sont pas significativement perturbés.

Insuffisants rénaux

Le principal métabolite du landiolol (M1) est excrété par le rein et peut donc potentiellement s'accumuler chez les patients présentant une fonction rénale altérée.

Bien que le métabolite du landiolol (M1) ne possède pas d'activité bêta-bloquante, même à des doses 200 fois supérieures à celle de la molécule mère, le landiolol doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants rénaux.

Les résultats d'une étude clinique indiquent qu'aucune précaution particulière n'est requise lors de l'administration de landiolol aux patients sous thérapie de remplacement rénal (voir rubrique 5.2).

Phéochromocytome

Le landiolol doit être utilisé avec prudence et uniquement après un pré-traitement à l'aide d'alpha-bloquants chez des patients atteints de phéochromocytome (voir rubrique 4.3).

Maladie bronchospastique

Les patients atteints d'une maladie bronchospastique ne doivent généralement pas recevoir de bêta-bloquants. En raison de sa sélectivité bêta-1 relativement élevée et de la possibilité d'adaptation de la posologie, le landiolol pourra être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladies bronchospastiques. La dose de landiolol doit être ajustée avec précaution de manière à obtenir l'effet recherché à la dose la plus basse possible. En présence d'un bronchospasme, la perfusion doit être interrompue immédiatement et un agoniste bêta-2 doit être administré si nécessaire. Chez un patient déjà traité par un bêta-2 agoniste, il peut être nécessaire d'en revoir la dose.

Troubles circulatoires périphériques

Chez les patients atteints de troubles circulatoires périphériques (syndrome ou maladie de Raynaud, claudication intermittente), les bêta-bloquants doivent être utilisés avec une grande prudence car ils peuvent aggraver ces troubles.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter la sensibilité aux allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques. Il est possible que des patients sous bêta-bloquants ne répondent pas aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Antagonistes du calcium

Les antagonistes du calcium tels que les dérivés de la dihydropyridine (ex ; nifédipine) peuvent augmenter le risque d'hypotension. Chez le patient insuffisant cardiaque, un traitement concomitant

par bêta-bloquant oral peut induire une défaillance cardiaque. Une titration du landiolol conduite avec prudence et une surveillance hémodynamique appropriée sont recommandées.

Antiarythmiques

L'administration du landiolol doit être titrée avec prudence dès qu'il est associé à un traitement concomitant par le vérapamil, le diltiazem, les anti-arythmiques de classe I ou l'amiodarone ou les digitaliques, puisque l'association de ces agents peut provoquer une dépression excessive de la fonction cardiaque et/ou des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire.

Le landiolol ne doit pas être utilisé en association avec le vérapamil ou le diltiazem chez les patients atteints de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Antidiabétiques

L'utilisation du landiolol en association avec l'insuline ou un traitement anti-diabétique oral peut potentialiser l'effet hypoglycémiant de ces derniers. Une attention particulière devra être accordée au suivi de la glycémie dès que ces produits seront utilisés de façon concomitante, car les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes annonciateurs d'une hypoglycémie tels qu'une tachycardie.

Médicaments utilisés pendant l'anesthésie

L'utilisation des bêta-bloquants pendant la phase d'induction de la narcose, l'intubation ou la phase de réversion de la narcose réduit le risque d'arythmie.

Dans les situations où le patient peut présenter un risque d'hypovolémie ou si des anti-hypertenseurs sont administrés en association avec le landiolol, la tachycardie réflexe peut être atténuée et le risque d'hypotension majoré.

Les effets hypotenseurs des agents anesthésiques inhalés peuvent être augmentés en présence du landiolol. Le dosage de chaque agent peut être adapté si besoin pour maintenir la cible hémodynamique souhaitée.

L'administration de landiolol doit se faire par titration avec prudence quand il est associé à des agents anesthésiques ayant un effet bradycardisant, des substrats de l'estérase (ex. chlorure de suxaméthonium) ou des inhibiteurs de cholinestérase (ex. néostigmine) puisque leur co-administration peut intensifier l'effet bradycardisant ou prolonger la durée d'action du landiolol.

Une étude in-vitro utilisant du plasma humain a montré que le suxaméthonium pouvait augmenter la concentration maximale sanguine en chlorhydrate de landiolol d'environ 20 %. Une inhibition compétitive peut aussi prolonger la durée du blocage neuromusculaire induit par le chlorure de suxaméthonium.

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

Les AINS peuvent diminuer l'effet hypotenseur des bêta-bloquants.

Une attention particulière devra être apportée lors de l'association de la floctafénine avec les bêta-bloquants.

Médicaments à effet hypotenseur (ex. antidépresseurs, antipsychotiques, etc.)

L'association du landiolol avec les antidépresseurs tricycliques, les barbituriques, les phénothiazines ou les antihypertenseurs peut augmenter leur effet hypotenseur. L'administration du landiolol doit être adaptée avec précaution pour éviter la survenue d'hypotensions brutales. Une attention particulière devra être portée à l'utilisation d'amisulpride.

L'association de landiolol avec les agents ganglioplégiques peuvent augmenter l'effet hypotenseur.

Médicaments sympathomimétiques

Les effets du landiolol peuvent être atténués par l'administration concomitante de médicaments sympathomimétiques qui ont une activité agoniste bêta-adrénergique. La dose de l'un ou l'autre des agents peut nécessiter un ajustement en fonction de la réponse du patient, ou bien l'utilisation d'un agent thérapeutique alternatif pourra être envisagée.

Médicaments dépleteurs de catécholamine

Les médicaments dépleteurs de catécholamine ou les agents sympatholytiques (ex. réserpine, clonidine, dexmédétomidine) peuvent avoir un effet additif quand ils sont associés au landiolol. Les patients qui reçoivent ces traitements de façon concomitante doivent faire l'objet d'une surveillance accrue pour rechercher l'apparition d'hypotension ou de bradycardie.

L'utilisation concomitante de clonidine et de bêta-bloquants peut augmenter le risque de rebond hypertensif. Bien qu'aucun effet rebond hypertensif n'ait été observé après l'administration de landiolol pendant 24 heures, un tel effet ne peut être exclu si le landiolol est utilisé en association avec la clonidine.

Héparine

Lorsque l'héparine a été administrée par voie intraveineuse durant la perfusion de landiolol chez des patients de chirurgie cardiovasculaire, il a été observé une diminution de 50% des taux plasmatiques de landiolol en conjonction avec une chute de pression artérielle induite par l'héparine, et une augmentation du temps de circulation du landiolol. Les valeurs de la fréquence cardiaque n'ont pas changé dans cette situation.

Interactions avec d'autres médicaments

Les réactions anaphylactiques provoquées par d'autres médicaments peuvent être plus graves chez les patients prenant des bêta-bloquants. Il est possible que ces patients ne répondent pas au traitement par adrénaline administré à la dose habituelle, mais les injections intraveineuses de glucagon sont efficaces (voir aussi rubrique 4.4).

L'interaction potentielle du métabolite M1 du landiolol résultant d'une utilisation concomitante avec d'autres médicaments n'est pas connue. Les effets pharmacologiques des métabolites sont considérés comme non cliniquement pertinents (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'utilisation du landiolol pendant la grossesse sont limitées. Dans une étude clinique contrôlée par placebo et portant sur 32 patientes devant accoucher par césarienne programmée, 200 microgrammes/kg de landiolol administrés au moment de l'induction de l'anesthésie ont atténué la réponse hémodynamique causée par l'intubation trachéale. Aucun événement indésirable n'a été rapporté. Aucune différence dans le score d'Apgar n'a été observée à 1 min et 5 min entre les patientes traitées par landiolol et les patientes non traitées. En raison de sa grande sélectivité bêta-1, le landiolol n'a eu aucun impact sur les contractions utérines. Chez l'animal, les études de toxicité sur la reproduction n'indiquent pas d'effets pertinents sur le plan clinique (voir paragraphe 5.3).

Cependant, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le landiolol pendant la grossesse.

Compte tenu des propriétés pharmacologiques des bêta-bloquants, en cas de prise en fin de grossesse, des effets indésirables peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né (plus particulièrement une hypoglycémie, une hypotension et une bradycardie).

Si le traitement par landiolol est jugé nécessaire, il convient de surveiller le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance du fœtus. Le nouveau-né devra faire l'objet d'une surveillance accrue.

Allaitement

L'excrétion du landiolol ou de l'un de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du landiolol dans le lait (voir 5.3 pour plus de détails). Par conséquent, un risque chez le nourrisson ne peut être exclu.

La décision de suspendre l'allaitement ou d'arrêter/suspendre le traitement par landiolol devra se faire en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant par rapport aux bénéfices du traitement pour la mère.

Fertilité

Les études animales conduites avec le landiolol n'ont montré aucun effet modifiant la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés durant les essais cliniques (2 382 patients) et pendant les études post-marketing ou les cohortes sur l'utilisation et l'efficacité du traitement par landiolol (1 257 patients) ont été l'hypotension (diminution de la tension artérielle) et la bradycardie (≥ 1 à < 10 %).

La fréquence de la survenue des événements indésirables est classée comme suit ; Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

b. Tableau résumé des effets indésirables

Infections et troubles infectieux	Peu fréquent : Pneumonie Rare : Médiastinite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare : Hyperglycémie
Affections du système nerveux	Peu fréquent : Ischémie cérébrale, maux de tête Rare : Ictus
Affections cardiaques	Fréquent : Bradycardie Peu fréquent : Arrêt cardiaque, tachycardie, fibrillation atriale, extrasystole ventriculaire Rare : Tachycardie ventriculaire, syndrome de bas débit cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche droit, insuffisance cardiaque, extrasystole supraventriculaire, arrêt sinusal, infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent : Hypotension Peu fréquent : Hypertension Rare : Choc, bouffée de chaleur, AVC embolique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent : Asthme Rare : Détresse respiratoire, trouble respiratoire, bronchospasme, dyspnée, hypoxie
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : Nausées, vomissements Rare : Douleur abdominale, écoulement buccal, mauvaise haleine

Affections hépatobiliaires	Peu fréquent : Trouble hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : Sueurs froides, érythème
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : Insuffisance rénale Rare : Oligurie, défaillance rénale aigüe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : Fièvre Rare : Frissons, gêne à la poitrine, douleur au site d'injection, douleur au site d'application, réaction au site d'injection, sensation de pression
Paramètres physiologiques et biologiques	Fréquent : Baisse de la tension artérielle Peu fréquent: Élévation de l'alanine aminotransférase (ALT /GPT), élévation de l'aspartate aminotransférase (AST /GOT), élévation de la gamma-glutamyl transférase, élévation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération des érythrocytes, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, diminution des plaquettes, augmentation de la lactate déshydrogénase, élévation anormale de l'urée sanguine, élévation de la créatinine sanguine, élévation de la créatine phosphokinase, diminution des protéines totales, diminution de l'albumine sanguine, diminution des taux sanguins de sodium et de potassium, anomalie du cholestérol, élévation des taux sanguins de chlorure, élévation de la numération des leucocytes Rare : Diminution de la fraction d'éjection, dépression du segment ST à l'ECG, inversion de l'onde T à l'ECG, prolongement du segment QRS à l'ECG, baisse du débit cardiaque, augmentation de la pression artérielle pulmonaire, diminution de la PO ₂ , diminution des taux sanguins de chlorure, présence de glucose dans les urines, élévation de la numération des érythrocytes, élévation de l'urée dans les urines, diminution de la créatinine sanguine, élévation des plaquettes, anomalie des triglycérides sanguines, présence de protéines dans les urines, anomalie des phosphatases alcalines sériques

c. Description des effets indésirables importants

L'hypotension et la bradycardie (voir aussi rubrique 4.2) sont les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par landiolol. L'hypotension a été observée chez 5,6 % des 1 292 patients traités par landiolol dans les études cliniques contrôlées (vs 1,1 % pour le traitement avec placebo, 12,9 % pour le traitement de référence et 0 % sans traitement) et chez 7,8 % des 809 patients traités dans des études non contrôlées. La bradycardie a été observée chez 2,3 % des 1 292 patients traités par landiolol dans les études cliniques contrôlées (vs 0,1 % pour le traitement avec placebo, 4,8 % pour le traitement de référence et 3,9 % sans traitement) et chez 0,3 % des 809 patients traités dans des études non contrôlées. Dans les études post-marketing ou les cohortes sur l'utilisation et l'efficacité du traitement par landiolol, la fréquence des effets indésirables rapportée pour l'hypotension et la bradycardie a été de 0,8 % et 0,7 % respectivement (sur un total de 1 257 patients). Tous les cas d'hypotension et de bradycardie consécutifs au traitement par landiolol dans les études décrites ont été résolus ou se sont améliorés, sans qu'il soit nécessaire d'entreprendre aucune action ou après quelques minutes suivant l'adaptation de la dose ou l'arrêt du landiolol et/ou des traitements associés.

Effets indésirables graves rapportés sur la base des études cliniques et des cohortes post-marketing:

Un choc dû à une hypotension excessive a été rapporté dans une étude clinique en périopératoire, chez un patient souffrant de saignements importants (l'évènement a été résolu 10 minutes après l'arrêt du landiolol, de la prostaglandine et de l'isoflurane). Un arrêt cardiaque, un bloc auriculo-ventriculaire complet, un arrêt sinusal et une bradycardie sévère ont été rapportés dans les études cliniques et les

cohortes de surveillance post-marketing pour le landiolol et étaient principalement retrouvés chez les patients âgés ou chez les patients souffrant de complications telles que l'hypotension ou des maladies cardiaques.

Les mesures à prendre au cas où ces effets indésirables surviendraient sont décrites dans la rubrique 4.2.

d. Autres populations spécifiques

Dans l'étude LANDI-SEP menée chez des patients atteints de sepsis, les événements indésirables liés au landiolol étaient notamment l'hypotension (5 événements chez 5/98 patients [5,1 %]), la bradycardie (3 événements chez 2/98 patients [2,0 %]) ou la diminution de la fréquence cardiaque (1 événement chez 1/98 patients [1,0 %]), l'insuffisance cardiaque (1 événement chez 1/98 patients [1,0 %]), le syndrome de bas débit cardiaque (1 événement chez 1/98 patients [1,0 %]), l'élévation des enzymes hépatiques (1 événement chez 1/98 patients [1,0 %]), l'élévation de l'acide lactique sanguin (1 événement chez 1/98 patients [1,0 %]) et la polyurie (1 événement chez 1/98 patients [1,0 %]).

Les données de sécurité concernant l'utilisation de landiolol chez le sujet âgé sont limitées. Certaines limites sont à considérer concernant le profil de sécurité du landiolol, puisque les effets indésirables peuvent également résulter de l'utilisation concomitante de certains traitements ou de l'anesthésie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Dans le cas de surdosage, les symptômes suivants peuvent survenir: hypotension sévère, bradycardie sévère, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, bronchospasme, insuffisance respiratoire, perte de conscience jusqu'à coma, convulsions, nausées, vomissements, hypoglycémie, hyperkaliémie.

En cas de surdosage, l'administration de landiolol doit être interrompue immédiatement.

Le délai nécessaire pour que les symptômes disparaissent après un surdosage dépend de la dose de landiolol administrée. Bien que les effets bradycardisants du landiolol diminuent rapidement après la fin de l'administration, ce délai peut atteindre plus de 30 minutes comme cela a été observé après arrêt à des niveaux de dose thérapeutique. Une respiration artificielle peut être nécessaire. En fonction des effets cliniques observés, les mesures générales suivantes peuvent être envisagées :

- *Bradycardie*: administrer de l'atropine ou un autre médicament anticholinergique par voie intraveineuse ainsi qu'un bêta-1-stimulant (type dobutamine etc...). Si la bradycardie n'est pas corrigée de façon suffisante, la mise en place d'un pace-maker peut s'avérer nécessaire.
- *Bronchospasme*: des bêta-2-sympathomimétiques doivent être administrés par voie pulmonaire (nébulisat). Si ce traitement s'avère insuffisant, des bêta-2-sympathomimétiques ou de l'aminophylline par voie intraveineuse seront à envisager.
- *Hypotension symptomatique*: administrer des fluides et/ou des vasopresseurs par voie parentérale.
- *Dépression cardiovasculaire ou choc cardiaque*: des diurétiques (en cas d'œdème du poumon) ou des sympathomimétiques pourront être administrés. La dose de sympathomimétique (en fonction des symptômes ex. dobutamine, dopamine, noradrénaline, adrénaline, etc...) dépend de l'effet thérapeutique. Si des traitements complémentaires sont nécessaires, les médicaments suivants peuvent être administrés par voie parentérale: atropine, agents inotropes, ions calcium.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquants sélectifs

Code ATC : C07AB14

Mécanisme d'action/Effets pharmacodynamiques

Le landiolol est un antagoniste des récepteurs bêta-1-adrénergiques sélectif (sa sélectivité pour le blocage des récepteurs bêta-1 est 255 fois plus élevée que pour le blocage des récepteurs bêta-2) qui inhibe les effets chronotropes positifs exercés par les catécholamines telles que l'adrénaline et la noradrénaline sur le cœur, sur lequel les récepteurs bêta-1 sont principalement localisés. Le landiolol, comme les autres bêta-bloquants, réduit le tonus sympathique, induisant une réduction de la fréquence cardiaque, diminuant l'activité spontanée des foyers électriques ectopiques, un ralentissement de la conduction et une augmentation de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire. Lors d'études cliniques, le landiolol a contrôlé les tachycardies avec un court délai d'action et un arrêt rapide, grâce à son profil ultra-rapide, et a par ailleurs démontré des propriétés anti-ischémiques et cardioprotectrices.

Efficacité et sécurité cliniques

Sur la base d'études cliniques publiées, 1 369 patients souffrant de tachyarythmies supraventriculaires (TSV) péri-opératoires ou paroxystiques ont été traités avec landiolol. Le critère utilisé pour caractériser l'efficacité du traitement des tachycardies sinusales ou des TSV a été la réduction de la fréquence cardiaque et/ou la conversion en rythme sinusal. Le contrôle de la fréquence cardiaque a été le critère de jugement principal dans ces études. Une diminution significative de la fréquence cardiaque a été observée chez les patients traités par landiolol. D'après les études cliniques, des données de sécurité sont disponibles pour 2 101 patients, y compris des patients traités pour prévenir la survenue de fibrillation atriale post-opératoire et pour le traitement ou la prévention d'effets hémodynamiques indésirables et d'autres réponses à des stimuli spécifiques résultant de procédures invasives (voir rubrique 4.8). Dans les études contrôlées, des effets indésirables ont été observés chez 17 % des patients traités par le landiolol (vs 14,3 % pour ceux traités par placebo, 38,8 % pour ceux avec le traitement comparateur actif et 13,4 % pour ceux non traités). Les études non-contrôlées ont montré une fréquence d'effets indésirables de 15 % chez les patients traités par landiolol. Dans les études post-marketing ou les cohortes étudiant l'efficacité du traitement, 1 257 patients souffrant de TSV péri ou postopératoire (incluant des flutters auriculaires) ont été traités avec landiolol. L'incidence des effets indésirables a été de 8,0 %.

Dans trois études menées sur des sujets caucasiens sains, l'EI le plus fréquent était le mal de tête (4 cas, 9 %) ; des extrasystoles ventriculaires et une hypotension ont chacune été observées chez 3 volontaires (6,7 %), une réaction au site d'injection a été rapportée par 2 participants (4,4 %). La tachycardie ventriculaire, la mauvaise haleine, les nausées, les vomissements, une sensation de pression, les douleurs au site d'application ont été rapportés par un seul volontaire (2,2 %). Dans une étude clinique menée auprès de patients présentant une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire, des EI associés au landiolol ont été évalués chez 6 participants sur 20. Les événements pertinents étaient notamment 1 cas (5 %) d'insuffisance rénale aiguë, 3 (15 %) EI d'hypotension, 2 (10 %) EI d'érythème au site d'injection et 1 (5 %) événement de douleur au site d'injection. L'EI d'insuffisance rénale aiguë était grave, tandis que tous les autres événements étaient d'intensité légère ou modérée.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études conduites avec le landiolol chez un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, pour le traitement ou la prévention des tachyarythmies supraventriculaires. Voir rubrique 4.2 pour information sur l'utilisation en pédiatrie.

Les données disponibles sur le traitement des tachyarythmies supraventriculaires chez l'enfant sont limitées et basées sur la littérature publiée. Une perfusion continue de landiolol dosée à 4 microgrammes/kg/minute a diminué la fréquence cardiaque et permis un retour à un rythme sinusal chez un enfant âgé de 3 mois et souffrant de tachycardie jonctionnelle ectopique (TJE). Quatre patients âgés entre 14 jours et 2 ans qui ont développé une tachycardie jonctionnelle ectopique (TJE) ont été traités avec landiolol. L'administration de landiolol à un dosage allant de 1,0 à 10,0 microgrammes/kg/minute a permis de contrôler avec succès la fréquence cardiaque chez tous les patients. Aucun effet secondaire tel que bradycardie, hypotension ou hypoglycémie n'a été rencontré.

Dans une analyse rétrospective, 12 patients âgés entre 4 jours et 9 ans, diagnostiqués pour une tachyarythmie post-opératoire ont été traités avec le landiolol (la dose moyenne était de $6,8 \pm 0,9$ microgrammes/kg/minute) pour ralentir la fréquence cardiaque et convertir en rythme sinusal. Les tachyarythmies ont été converties en rythme sinusal dans 70,0 % des cas et le temps moyen nécessaire pour accomplir cette réduction du rythme cardiaque a été de $2,3 \pm 0,5$ heures. Une bradycardie a été observée chez un patient traité par landiolol à la dose de 10 microgrammes/kg/minute.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration en perfusion intraveineuse continue, la concentration de landiolol dans le sang atteint un plateau au bout d'environ 15 minutes après le début de l'administration. Le plateau peut être obtenu plus rapidement (en 2 à 5 minutes) grâce à un schéma posologique utilisant une dose de charge perfusée pendant une minute suivie d'une dose d'entretien.

Absorption

Chez les volontaires sains, la concentration plasmatique moyenne de landiolol au pic a été de 0,294 microgrammes/ml après l'administration d'un bolus unique de 100 microgrammes/kg. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre atteintes après 2 heures de perfusion de 10, 20 et 40 microgrammes/kg/min ont été de 0,2, 0,4 and 0,8 microgrammes/ml, respectivement. Dans une étude ayant inclus des patients présentant une fibrillation ou un flutter atrial, un groupe de patients recevant la dose de 40 microgrammes/kg/min pendant une durée allant jusqu'à 190 minutes sans escalade de dose, a atteint des concentrations plasmatiques maximales entre 0,52 et 1,77 microgrammes/ml. Dans l'autre groupe de patients recevant la dose titrée à 80 microgrammes/kg/min pendant 14 à 174 minutes, des concentrations plasmatiques maximales allant de 1,51 à 3,33 microgrammes/ml ont été observées.

En raison des caractéristiques moléculaires du landiolol (faible poids moléculaire d'approximativement 0,5 kDa et faible capacité à se lier aux protéines), aucune réabsorption significative par transport actif via les transporteurs rénaux OAT1, OAT3 ou OCT2 n'est à prévoir.

Distribution

Le volume de distribution du landiolol est de 0,3 L/kg à 0,4 L/kg après une administration d'un bolus unique de 100 à 300 microgrammes/kg ou au plateau d'équilibre après une perfusion de landiolol de 20 à 80 microgrammes/kg/min. La liaison du landiolol aux protéines est faible (< 10 %) et dose dépendante.

Biotransformation

Le landiolol est métabolisé via une hydrolyse de son radical ester. Les données in-vitro et in-vivo suggèrent que le landiolol est principalement métabolisé dans le plasma par les pseudocholinestérasés et les carboxylestérasés.

L'hydrolyse libère un radical ketal (composé alcool) qui est dégradé ensuite en glycérol et acétone, et un composé carboxylique (métabolite M1), qui subit ensuite une bêta-oxydation pour former le métabolite M2 (un substitut d'acide benzoïque).

L'activité bloquante bêta-adrénergique des métabolites du landiolol M1 et M2 est 1/200 ou moins que la molécule mère, indiquant un effet pharmacodynamique négligeable en tenant compte des valeurs maximales recommandées pour la dose de landiolol et la durée de perfusion

Ni le landiolol ni ses métabolites M1 et M2 n'ont montré d'effets inhibiteurs sur l'activité métabolique des différentes espèces de cytochrome P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4) *in vitro*. Le contenu du cytochrome P450 n'a pas été affecté chez le rat après une administration répétée de landiolol par voie intraveineuse. Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel du landiolol ou de ses métabolites sur l'induction du cytochrome CYP P450 ou sur l'inhibition temps-dépendante.

Élimination

Chez l'homme, la voie d'élimination principale du landiolol est urinaire. Après une administration intraveineuse, environ 75 % de la dose administrée (54,4 % pour le métabolite M1 et 11,5 % pour le métabolite M2) sont excrétés après 4 heures.

La voie principale d'excrétion /élimination du landiolol est urinaire avec un taux de sécrétion urinaire pour le landiolol et ses principaux métabolites M1 et M2 > 99 % en 24 heures.

La clairance totale du landiolol est de 66,1 ml/kg/min après l'administration par bolus d'une dose unique de 100 microgrammes/kg, et de 57 ml/kg/min au plateau d'équilibre après 20 heures de perfusion continue de 40 microgrammes/kg/min de landiolol.

La demi-vie d'élimination du landiolol a été de 3,2 minutes après l'administration par bolus d'une dose unique de 100 microgrammes/kg de landiolol, et 4,52 minutes après 20 heures de perfusion continue de landiolol à une dose de 40 microgrammes/kg/min

Linéarité/non-linéarité

Le landiolol a montré une relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (concentration-effet) linéaire tout au long de la gamme des dosages recommandés.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique

L'impact de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique du landiolol a été étudié chez six patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (5 patients de classification de Child-Pugh A, un de classification de Child-Pugh B, avec un taux plasmatique de cholinestérase diminué de 62 %) et six volontaires sains.

Les patients insuffisants hépatiques ont montré une réduction du volume de distribution du landiolol et une augmentation des taux plasmatiques de landiolol de 40 %. La demi-vie et l'élimination du médicament ne sont pas différentes de celles de l'adulte sain.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques des patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée n'ont pas été évalués.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du landiolol ont été étudiées chez des patients (n = 7) atteints de choc septique et soumis à une thérapie de remplacement rénal. La contribution de la clairance dialytique à la clairance totale du landiolol était d'environ 2 % et considérée comme négligeable. Pour le métabolite M1 du landiolol, la contribution de la clairance dialytique à la clairance totale était d'environ 30 %. Aucune accumulation de landiolol et de son métabolite M1 n'a été observée au cours de la période d'étude de 8 heures. Les résultats de l'étude clinique indiquent qu'aucune précaution particulière n'est requise lors de l'administration de landiolol à des patients soumis à une thérapie de remplacement rénal.

Population Caucasienne et Asiatique

Aucune différence majeure dans le profil pharmacocinétique du landiolol n'a été observée entre les populations Caucasienne et Asiatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le landiolol n'a pas démontré de toxicité de reproduction ou de développement aux taux de perfusion et aux niveaux d'exposition cliniquement pertinents. La dose sans effet nocif observable (NOAEL) la plus faible était de 25 mg/kg/min dans une étude embryo-fœtale chez le rat, ce qui est 100 fois plus élevé que le taux de perfusion clinique maximal.

L'excrétion de landiolol dans le lait a été observée après 1 mg/kg de landiolol, c.-à-d. l'administration de bolus aux rates en lactation, alors que les concentrations dans le lait dépassaient les concentrations plasmatiques maternelles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol E421
Hydroxyde de sodium E524 (pour ajustement du pH).

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Ne pas congeler.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre incolore de type I) de 50 ml avec un bouchon en caoutchouc de chlorobutyle et un capuchon avec sertissage d'aluminium.

Chaque boîte contient un flacon de poudre pour solution pour perfusion contenant 300 mg de chlorhydrate de landiolol. Le flacon est conditionné dans une boîte en carton.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le landiolol ne doit pas être administré sans avoir été reconstitué.

Conseils pour l'utilisation

Reconstituer 1 flacon avec 50 ml de l'une des solutions listées ci-dessous :

- Solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)
- Solution de glucose 50 mg/ml (5 %)
- Solution de Ringer
- Solution de Ringer Lactate

La poudre blanche à presque blanche se dissout complètement après reconstitution. Mélangez doucement jusqu'à obtenir une solution limpide. La solution reconstituée doit être examinée afin de vérifier l'absence de particule et de coloration. N'utilisez uniquement les solutions limpides et dépourvues de coloration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf
Autriche

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE662372

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :14/03/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2024