

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rapibloc 300 mg polvo para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 300 mg de landiolol clorhidrato, lo que equivale a 280 mg de landiolol.

Tras la reconstitución (ver sección 6.6), cada ml contiene 6 mg de landiolol clorhidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco a casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Landiolol está indicado en adultos para:

- Taquicardia supraventricular y para el control rápido de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular en circunstancias perioperatorias, posoperatorias u otras circunstancias en las que es deseable el control a corto plazo de la frecuencia ventricular con un agente de acción corta.
- Taquicardia sinusal no compensatoria donde, a juicio del médico, la frecuencia cardíaca rápida requiere una intervención específica.

Landiolol no está destinado al uso crónico.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Landiolol está indicado para vía intravenosa en un entorno supervisado. Solo un profesional sanitario bien cualificado debe administrar landiolol. La dosis de landiolol debe ajustarse individualmente.

La perfusión se inicia normalmente con una velocidad de perfusión de 10 - 40 microgramos/kg/min, que establecerá el efecto de disminución de la frecuencia cardíaca en -10 - 20 min.

Si se desea un inicio rápido del efecto hipotensor (en 2 a 4 min), puede considerarse una dosis de carga opcional de 100 microgramos/kg/min durante 1 min, seguida de una perfusión intravenosa continua de 10 - 40 microgramos/kg/min.

En pacientes con disfunción cardíaca deben utilizarse dosis iniciales más bajas. Las instrucciones de dosificación se proporcionan en «Poblaciones especiales» y en el esquema de dosificación integrado.

Dosis máxima: La dosis de mantenimiento puede aumentarse hasta 80 microgramos/kg/min durante un periodo de tiempo limitado (ver sección 5.2), si el estado cardiovascular del paciente requiere y permite dicho aumento de la dosis y no se excede la dosis máxima diaria.

La dosis máxima diaria recomendada de landiolol clorhidrato es de 57,6 mg/kg/día (p. ej., perfusión de 40 microgramos/kg/min durante 24 horas). La experiencia con duraciones de perfusión de landiolol superiores a 24 horas para dosis >10 microgramos/kg/min es limitada.

Fórmula de conversión para perfusión intravenosa continua: microgramos/kg/min a ml/h
(Landiolol 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Dosis objetivo (microgramos/kg/min) x peso corporal (kg)/100 = velocidad de perfusión (ml/h)

Tabla de conversión (ejemplo):

kg de peso corporal	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

Administración en bolo opcional para pacientes hemodinámicamente estables:

Fórmula de conversión de 100 microgramos/kg/min a ml/h (landiolol 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Velocidad de perfusión de dosis de carga (ml/h) durante 1 minuto = peso corporal (kg)

(Ejemplo: velocidad de perfusión de dosis de carga de 70 ml/h durante 1 minuto para un paciente de 70 kg)

En caso de reacción adversa (ver sección 4.8), se debe reducir la dosis de landiolol o suspender la perfusión y los pacientes deben recibir un tratamiento médico adecuado si es necesario. En caso de hipotensión o bradicardia, se puede reiniciar la administración de landiolol a una dosis más baja después de que la tensión arterial o la frecuencia cardíaca hayan vuelto a un nivel aceptable. En pacientes con tensión arterial sistólica baja se necesita especial precaución al ajustar la dosis y durante la perfusión de mantenimiento.

Transición a un fármaco alternativo: Después de lograr un control adecuado de la frecuencia cardíaca y un estado clínico estable, se puede lograr la transición a medicamentos alternativos (como los antiarrítmicos orales).

Cuando se sustituye landiolol por medicamentos alternativos, el médico debe considerar cuidadosamente el etiquetado y la dosis del medicamento alternativo. Si se cambia a un medicamento alternativo, la dosis de landiolol se puede reducir de la siguiente manera:

- En la primera hora posterior a la administración de la primera dosis del medicamento alternativo, la velocidad de perfusión de landiolol se puede reducir a la mitad (50 %).
- Después de la administración de la segunda dosis del medicamento alternativo, se debe supervisar la respuesta del paciente y, si se mantiene un control satisfactorio durante al menos una hora, se puede suspender la perfusión de landiolol.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada (≥ 65 años): no es necesario ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática: los datos sobre el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática son limitados (ver sección 5.2). Se recomienda una dosificación cuidadosa comenzando con la dosis más baja en pacientes con todos los grados de insuficiencia hepática.

Disfunción cardíaca: en pacientes con función ventricular izquierda deteriorada (FEVI < 40 %, IC < 2,5 L/min/m², NYHA 3-4), p. ej., después de una cirugía cardíaca, durante una isquemia o en estados sépticos, se han utilizado dosis más bajas, a partir de 1 microgramo/kg/min y aumentadas gradualmente bajo una estrecha monitorización de la presión arterial hasta 10 microgramos/kg/min para lograr el control de la frecuencia cardíaca. Se pueden considerar aumentos adicionales de la dosis bajo una estrecha monitorización hemodinámica si el estado cardiovascular del paciente lo requiere y lo tolera.

Población pediátrica: aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de landiolol en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre posología.

Forma de administración

Landiolol debe reconstituirse antes de la administración (para obtener instrucciones, ver sección 6.6) y usarse inmediatamente después de su apertura (ver secciones 4.4 y 6.3).

Landiolol no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los enumerados en la sección 6.6

Landiolol debe administrarse por vía intravenosa a través de una vía central o periférica y no debe administrarse a través de la misma vía intravenosa que otros medicamentos (ver sección 6.6).

A diferencia de otros betabloqueantes, landiolol no mostró taquicardia por abstinencia en respuesta a la interrupción abrupta después de 24 h de perfusión continua. Sin embargo, se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se vaya a suspender la administración de landiolol.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Bradicardia grave (menos de 50 latidos por minuto)
- Síndrome del seno enfermo sin marcapasos
- Trastornos graves de la conductancia del nódulo auriculoventricular (AV) (sin marcapasos):
Bloqueo AV de segundo o tercer grado
- Choque cardiogénico
- Hipotensión grave
- Insuficiencia cardíaca descompensada cuando se considera no relacionada con la arritmia
- Hipertensión pulmonar
- Feocromocitoma no tratado
- Ataque de asma agudo
- Acidosis metabólica grave e incorregible.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Landiolol debe reconstituirse antes de la administración y utilizarse inmediatamente después de su apertura (ver sección 6).

El efecto secundario más frecuentemente observado es la hipotensión, que es rápidamente reversible con la administración de líquidos y/o la reducción o interrupción de la dosis.

Monitorización

Se aconseja controlar continuamente la presión arterial y el ECG en todos los pacientes tratados con landiolol.

Síndrome de preexcitación

Los betabloqueantes deben evitarse en pacientes con síndrome de preexcitación en combinación con fibrilación auricular. En estos pacientes, el bloqueo beta del nódulo auriculoventricular puede aumentar la conducción a través de la vía accesoria y precipitar la fibrilación ventricular.

Bloqueo cardíaco de primer grado

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción auriculoventricular, los betabloqueantes solo deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado (ver también sección 4.3).

Angina de Prinzmetal

Los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los ataques de angina en pacientes con angina de Prinzmetal (angina vasoespástica) debido a la vasoconstricción de las arterias coronarias mediada por receptores alfa sin oposición. Los betabloqueantes no selectivos no deben utilizarse en estos pacientes y los bloqueantes selectivos beta-1 solo se emplearán extremando las precauciones.

Insuficiencia cardíaca y pacientes hemodinámicamente comprometidos

El uso de landiolol para el control de la respuesta ventricular en pacientes con arritmias supraventriculares debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca (preexistente) o cuando el paciente esté comprometido hemodinámicamente o esté tomando otros fármacos que disminuyan alguno o todos los siguientes aspectos: resistencia periférica, llenado miocárdico, contractilidad miocárdica o propagación del impulso eléctrico en el miocardio. Los beneficios de un posible control de la frecuencia deben sopesarse con el riesgo de deprimir aún más la contractilidad miocárdica. Al primer signo o síntoma de empeoramiento adicional, no debe aumentarse la dosis y, si se considera necesario, debe interrumpirse la administración de landiolol y los pacientes deben recibir un tratamiento médico adecuado.

Administración concomitante

No se recomienda la administración concomitante de landiolol con verapamilo o diltiazem en pacientes con anomalías de la conducción auriculoventricular (ver sección 4.5).

Pacientes diabéticos

Landiolol debe utilizarse con precaución en diabéticos o en caso de hipoglucemia. La hipoglucemia es más grave con los betabloqueantes menos cardioselectivos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas prodrómicos de la hipoglucemia, como la taquicardia. Sin embargo, los mareos y la sudoración pueden no verse afectados.

Insuficiencia renal

El principal metabolito del landiolol (M1) se excreta por vía renal y es probable que se acumule en pacientes con insuficiencia renal. Aunque este metabolito no tiene actividad betabloqueante incluso a dosis

200 veces superiores a las del fármaco original, landiolol debe utilizarse con precaución en pacientes con función renal insuficiente.

Feocromocitoma

Landiolol debe utilizarse con precaución y solo tras un tratamiento previo con bloqueantes de los receptores alfa en pacientes con feocromocitoma (ver también sección 4.3).

Enfermedad broncoespástica

En general, los pacientes con enfermedad broncoespástica no deben recibir betabloqueantes. Debido a la alta selectividad beta-1 relativa y a la dosificabilidad, landiolol puede utilizarse con precaución en estos pacientes. Landiolol debe titularse cuidadosamente para obtener la dosis eficaz más baja posible. En caso de broncoespasmo, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y administrarse un agonista beta-2, si es necesario. Si el paciente ya utiliza un agente estimulante de los receptores beta-2, podría ser necesario reevaluar la dosis de este agente.

Trastornos circulatorios periféricos

En pacientes con trastornos circulatorios periféricos (enfermedad o síndrome de Raynaud, claudicación intermitente), los betabloqueantes deben utilizarse con mucha precaución, ya que pueden agravar estos trastornos.

Los betabloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. Los pacientes que utilizan betabloqueantes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas (ver también sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio como los derivados de la dihidropiridina (p. ej., nifedipino) pueden aumentar el riesgo de hipotensión. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el tratamiento concomitante con agentes betabloqueantes puede provocar fallo cardíaco. Se recomienda una titulación cuidadosa de landiolol y una monitorización hemodinámica adecuada.

Fármacos antiarrítmicos

La administración de landiolol debe valorarse con precaución cuando se utilice concomitantemente con verapamilo, diltiazem, agentes antiarrítmicos de clase I, o amiodarona o preparados digitálicos, ya que la administración conjunta puede dar lugar a una supresión excesiva de la función cardíaca y/o anomalías de la conducción auriculoventricular.

Landiolol no debe utilizarse concomitantemente con verapamilo o diltiazem en pacientes con anomalías de la conducción auriculoventricular (ver sección 4.4).

Fármacos antidiabéticos

El uso concomitante de landiolol e insulina o medicamentos antidiabéticos orales puede afectar al efecto reductor de la glucemia. Debe prestarse atención a los niveles de azúcar en sangre cuando estos medicamentos se administran concomitantemente, ya que el bloqueo betabloqueante puede enmascarar signos de hipoglucemia como la taquicardia.

Medicamentos utilizados durante la anestesia

La continuación del uso de betabloqueantes durante la inducción de la narcosis, la intubación y la terminación de la narcosis reduce el riesgo de arritmia

En caso de que el estado del volumen intravascular del paciente sea incierto o se administren concomitantemente medicamentos antihipertensivos con landiolol, puede atenuarse la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión.

Los efectos hipotensores de los agentes anestésicos inhalatorios pueden aumentar en presencia de landiolol. La dosis de cualquiera de los agentes puede ajustarse según sea necesario para mantener la hemodinámica deseada.

La administración de landiolol debe ajustarse con precaución cuando se utilice concomitantemente con anestésicos con efecto reductor de la frecuencia cardíaca, sustratos de la esterasa (p. ej., cloruro de suxametonio) o inhibidores de la colinesterasa (p. ej., neostigmina), ya que la administración conjunta puede intensificar el efecto reductor de la frecuencia cardíaca o prolongar la duración de la acción de landiolol.

En un estudio *in vitro* realizado con plasma humano se observó que la administración conjunta de suxametonio podía aumentar la concentración sanguínea máxima de hidrocloreuro de landiolol en aproximadamente un 20 %. La inhibición antagonista también puede causar una prolongación de la duración del bloqueo neuromuscular inducido por cloruro de suxametonio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINEs pueden disminuir los efectos hipotensores de los betabloqueantes.

Debe tenerse especial precaución al utilizar floctafenina concomitantemente con betabloqueantes.

Fármacos con efectos antihipertensivos (incluidos antidepresivos, antipsicóticos, etc.)

La administración concomitante de landiolol con antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas o agentes antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial. La administración de landiolol debe ajustarse cuidadosamente para evitar una hipotensión inesperada. Debe tenerse especial precaución al utilizar amisulprida.

La combinación de landiolol con agentes bloqueantes ganglionares puede potenciar el efecto hipotensor.

Fármacos simpaticomiméticos

Los efectos del landiolol pueden contrarrestarse si se administra concomitantemente con medicamentos simpaticomiméticos que tengan actividad agonista betaadrenérgica. Puede ser necesario ajustar la dosis de cualquiera de los agentes en función de la respuesta del paciente o considerar el uso de agentes terapéuticos alternativos.

Agentes reductores de catecolaminas

Los agentes reductores de catecolaminas o los agentes antisimpaticotónicos (p. ej., reserpina, clonidina, dexmedetomidina) pueden tener un efecto aditivo cuando se administran concomitantemente con landiolol. Los pacientes tratados concomitantemente con estos agentes deben controlarse estrechamente para detectar indicios de hipotensión o bradicardia marcada.

El uso concomitante de clonidina y betabloqueantes aumenta el riesgo de hipertensión de «rebote». Aunque no se observó un efecto hipertensivo de rebote tras la administración de landiolol durante 24 horas, tal efecto no puede excluirse si se utiliza landiolol en combinación con clonidina.

Heparina

Cuando se administró heparina por vía intravenosa durante la perfusión de landiolol en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, se produjo una disminución del 50 % de los niveles plasmáticos de landiolol junto

con una disminución de la presión arterial inducida por la heparina y un aumento del tiempo de circulación de landiolol. Los valores de frecuencia cardíaca no cambiaron en esta situación.

Interacciones con otros medicamentos

Las reacciones anafilácticas causadas por otros medicamentos pueden ser más graves en pacientes que toman betabloqueantes. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento con epinefrina a la dosis normal, pero la inyección intravenosa de glucagón es eficaz (ver también sección 4.4).

Se desconoce el potencial de interacción del metabolito M1 de landiolol con medicamentos de uso concomitante. Los efectos farmacodinámicos de los metabolitos no se consideran clínicamente relevantes (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre el uso de landiolol en mujeres embarazadas. En un estudio clínico controlado con placebo en 32 pacientes programadas para parto por cesárea, 200 microgramos/kg de landiolol administrados en el momento de la inducción de la anestesia atenuaron la respuesta hemodinámica causada por la intubación traqueal. No se notificaron acontecimientos adversos. No se observaron diferencias en las puntuaciones de Apgar fetal a 1 min y 5 min entre las pacientes tratadas con landiolol y las no tratadas. Debido a su alta selectividad beta-1, landiolol no afectó a las contracciones uterinas. Los estudios en animales no indican efectos clínicamente relevantes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de landiolol durante el embarazo. Basándose en la acción farmacológica de los agentes betabloqueantes, en el período tardío del embarazo deben tenerse en cuenta los efectos secundarios sobre el feto y el neonato (especialmente hipoglucemia, hipotensión y bradicardia). Si se considera necesario el tratamiento con landiolol, debe controlarse el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. Debe vigilarse estrechamente al recién nacido.

Lactancia

Se desconoce si landiolol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de landiolol en la leche (para más detalles ver 5.3). No puede excluirse un riesgo para el lactante. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con landiolol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No se ha demostrado que landiolol altere la fertilidad en estudios con animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas con mayor frecuencia notificadas en los ensayos clínicos (2329 pacientes) y en los estudios de resultados del tratamiento/encuestas de uso posteriores a la comercialización (1257 pacientes) para landiolol fueron hipotensión (disminución de la presión arterial) y bradicardia (≥ 1 a < 10 %).

Las reacciones adversas se tabulan a continuación por categoría de órgano, aparato o sistema y frecuencia; muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	<i>poco frecuentes:</i> Neumonía <i>raras:</i> Mediastinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>raras:</i> Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	<i>poco frecuentes:</i> Isquemia cerebral, cefalea <i>raras:</i> Infarto cerebral
Trastornos cardíacos	<i>frecuentes:</i> Bradicardia <i>poco frecuentes:</i> parada cardíaca, taquicardia, fibrilación auricular, extrasístole ventricular <i>raras:</i> taquicardia ventricular, síndrome de bajo gasto cardíaco, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama derecha del haz de His, insuficiencia cardíaca, extrasístole supraventricular, parada sinusal, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	<i>frecuentes:</i> Hipotensión <i>poco frecuentes:</i> Hipertensión <i>raras:</i> Shock, sofoco, ictus embólico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>poco frecuentes:</i> Asma <i>raras:</i> Dificultad respiratoria, trastorno respiratorio, broncoespasmo, disnea, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	<i>poco frecuentes:</i> Vómitos, náuseas <i>raras:</i> Molestias abdominales, secreción oral, halitosis
Trastornos hepatobiliares	<i>poco frecuentes:</i> Trastorno hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>poco frecuentes:</i> Sudor frío, eritema
Trastornos renales y urinarios	<i>poco frecuentes:</i> Insuficiencia renal <i>raras:</i> Oliguria, lesión renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>poco frecuentes:</i> Pirexia <i>raras:</i> Escalofríos, malestar torácico, dolor en el lugar de administración, dolor en el lugar de aplicación, reacción en el lugar de inyección, sensación de presión
Exploraciones complementarias	<i>frecuentes:</i> Disminución de la presión arterial <i>poco frecuentes:</i> Alanina aminotransferasa (ALT/GPT) aumentada, aspartato aminotransferasa (AST/GOT) aumentada, gamma-glutamyltransferasa aumentada, bilirrubina sanguínea aumentada, recuento de glóbulos rojos disminuido, hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, recuento de plaquetas disminuido, lactato deshidrogenasa sanguínea aumentada, urea sanguínea anormal, creatinina sanguínea aumentada, creatinina cinasa sanguínea aumentada, proteína total disminuida, albúmina sanguínea disminuida, sodio sanguíneo disminuido, potasio sanguíneo anormal, colesterol sanguíneo anormal, cloruro sanguíneo aumentado, recuento de glóbulos blancos sanguíneos aumentado <i>raras:</i> Disminución de la fracción de eyección, depresión del segmento ST en el electrocardiograma, inversión de la onda T en el electrocardiograma, prolongación del complejo QRS en el electrocardiograma, disminución del gasto cardíaco, aumento de la presión arterial pulmonar, disminución de la PO ₂ , disminución del cloruro en sangre, presencia de glucosa en orina,

	aumento del recuento de glóbulos rojos en sangre, aumento de la urea en orina, disminución de la creatinina en sangre, aumento del recuento de plaquetas, alteración de los triglicéridos en sangre, presencia de proteínas en orina, alteración de la fosfatasa alcalina en sangre.
--	--

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La hipotensión y la bradicardia (ver también sección 4.2) fueron los acontecimientos adversos más frecuentes observados en pacientes tratados con landiolol. Se observó hipotensión en el 5,6 % de 1292 pacientes tratados con landiolol en estudios clínicos controlados (frente al 1,1 % tratados con placebo, el 12,9 % con tratamiento de comparación y el 0 % sin tratamiento) y en el 7,8 % de 809 pacientes en estudios no controlados. Se observó bradicardia en el 2,3 % de 1292 pacientes tratados con landiolol en estudios clínicos controlados (frente al 0,1 % tratados con placebo, el 4,8 % con tratamiento de comparación y el 3,9 % sin tratamiento) y en el 0,3 % de 809 pacientes en estudios no controlados. En estudios postcomercialización de resultados del tratamiento/encuestas de uso con landiolol, la frecuencia de acontecimientos adversos por hipotensión y bradicardia fue del 0,8 % y 0,7 %, respectivamente (de 1257 pacientes). Todos los casos de hipotensión y bradicardia relacionados con el tratamiento con landiolol en los estudios descritos se resolvieron o mejoraron, sin que se tomara ninguna medida o en cuestión de minutos tras la adaptación de la dosis o la interrupción de landiolol y/o del tratamiento adicional.

Acontecimientos adversos graves basados en estudios clínicos/encuestas de uso postcomercialización: Se notificó shock debido a hipotensión excesiva en un paciente de un ensayo clínico perioperatorio con hemorragia intensa (el acontecimiento se resolvió 10 minutos después de la interrupción de landiolol, prostaglandina e isoflurano). La parada cardíaca, el bloqueo AV completo, la pausa sinusal y la bradicardia grave notificadas en los ensayos clínicos y en la vigilancia postcomercialización del tratamiento con landiolol se asociaron principalmente a pacientes de edad avanzada o a pacientes con hipertensión o enfermedades cardíacas como complicaciones.

Las medidas a tomar si se producen estas reacciones adversas específicas se describen en la sección 4.2.

Existen datos limitados sobre la seguridad del uso de landiolol en personas de edad avanzada. Deben tenerse en cuenta las incertidumbres relativas al perfil de seguridad de landiolol, ya que los acontecimientos adversos también podrían ser consecuencia del uso de medicaciones concomitantes o de la anestesia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis pueden aparecer los siguientes síntomas: Hipotensión grave, bradicardia grave, bloqueo AV, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, paro cardíaco, broncoespasmo, insuficiencia respiratoria, pérdida del conocimiento hasta coma, convulsiones, náuseas, vómitos, hipoglucemia, hiperpotasemia.

En caso de sobredosis, se debe suspender inmediatamente la administración de landiolol.

El tiempo necesario para que desaparezcan los síntomas tras una sobredosis dependerá de la cantidad de landiolol administrada. Aunque el efecto reductor de la frecuencia cardíaca de landiolol disminuye rápidamente tras el final de la administración, esto puede tardar más de 30 minutos, como se ha observado con la interrupción a niveles de dosis terapéuticas.

Puede ser necesaria la respiración artificial. Basándose en los efectos clínicos observados, deben considerarse las siguientes medidas generales:

- *Bradycardia*: debe administrarse atropina u otro medicamento anticolinérgico por vía intravenosa y, a continuación, un estimulante beta-1 (dobutamina, etc.). Si la bradicardia no puede tratarse suficientemente, puede ser necesario un marcapasos.
- *Broncoespasmo*: deben administrarse beta-2-simpaticomiméticos nebulizados. Si este tratamiento no es suficiente, puede considerarse la administración intravenosa de beta-2-simpaticomiméticos o aminofilina.
- *Hipotensión sintomática*: deben administrarse líquidos y/o hipertensores por vía intravenosa.
- *Depresión cardiovascular o choque cardíaco*: pueden administrarse diuréticos (en caso de edema pulmonar) o simpaticomiméticos. La dosis de simpaticomiméticos (dependiendo de los síntomas, p. ej., dobutamina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, etc.) depende del efecto terapéutico. En caso de que sea necesario un tratamiento adicional, se pueden administrar los siguientes agentes por vía intravenosa: atropina, agentes inotrópicos, iones de calcio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Betabloqueantes selectivos

Código ATC: C07AB14

Mecanismo de acción / Efectos farmacodinámicos

Landiolol es un antagonista altamente selectivo de los adrenorreceptores beta-1 (la selectividad para el bloqueo de los receptores beta-1 es 255 veces mayor que para el bloqueo de los receptores beta-2) que inhibe los efectos cronotrópicos positivos de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina sobre el corazón, donde se localizan predominantemente los receptores beta-1. Se cree que landiolol, al igual que otros betabloqueantes, reduce el impulso simpático, lo que se traduce en una reducción de la frecuencia cardíaca, una disminución del disparo espontáneo de marcapasos ectópicos, una ralentización de la conducción y un aumento del periodo refractario del nodo AV. En ensayos clínicos, landiolol controló la taquicardia de forma ultracorta, con un inicio y un retroceso rápidos de la acción, y demostró además efectos antiisquémicos y cardioprotectores.

Eficacia clínica y seguridad

Basándose en los datos de los ensayos clínicos publicados, se trató con landiolol a 1192 pacientes con taquiarritmias supraventriculares (TSV) perioperatorias o paroxísticas. El criterio de valoración de la eficacia se determinó como la reducción de la frecuencia cardíaca y/o la conversión a ritmo sinusal para el tratamiento de la taquicardia sinusal o las TSV. El control de la frecuencia cardíaca fue el principal parámetro de eficacia en estos estudios. Se observó una reducción significativa de la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados con landiolol. A partir de los ensayos clínicos, se dispone de datos de seguridad de 2101 pacientes, incluidos pacientes tratados para la prevención de la fibrilación auricular postoperatoria y para el tratamiento o prevención de respuestas hemodinámicas adversas y otras respuestas a estímulos específicos relacionados con procedimientos invasivos (ver sección 4.8). En estudios controlados, se observaron acontecimientos adversos en el 17 % de los pacientes tratados con landiolol (frente al 14,3 % tratados con placebo, el 38,8 % con tratamiento comparador activo y el 13,4 % sin tratamiento). En estudios no controlados, la tasa de acontecimientos adversos en los pacientes tratados con landiolol fue del 15 %. En una encuesta sobre resultados del tratamiento/usuarios poscomercialización, 1257 pacientes con

taquicardia supraventricular peri/postoperatoria (incluido el aleteo auricular) fueron tratados con landiolol. La tasa de acontecimientos adversos fue del 8,0 %.

En tres estudios en caucásicos sanos, el acontecimiento adverso más frecuente fue cefalea (4 casos, 9 %), se observaron extrasístoles ventriculares e hipotensión en 3 voluntarios cada uno (6,7 %), se notificó reacción en el lugar de inyección en 2 participantes (4,4 %), se notificaron taquicardia ventricular, halitosis, náuseas, vómitos, sensación de presión, dolor en el lugar de aplicación en un solo voluntario (2,2 %). En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular, en 6 de 20 participantes se evaluaron acontecimientos adversos relacionados con landiolol, los acontecimientos relevantes incluyeron 1 caso (5 %) de lesión renal aguda, 3 (15 %) acontecimientos adversos de hipotensión, 2 (10 %) acontecimientos adversos de eritema en el lugar de inyección, y 1 acontecimiento (5 %) de dolor en el lugar de inyección. El acontecimiento adverso de lesión renal aguda fue grave, mientras que todos los demás acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Landiolol en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento o prevención de arritmias supraventriculares. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Los datos sobre el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares con landiolol en niños son limitados y se basan en la bibliografía publicada. Una perfusión continua a 4 microgramos/kg de peso corporal/minuto de landiolol disminuyó la frecuencia cardíaca y devolvió el ritmo sinusal normal en un lactante de 3 meses con taquicardia ectópica de la unión posoperatoria (JET).

Se trató con landiolol a cuatro pacientes de entre 14 días y 2 años que desarrollaron JET perioperatoria. En todos los pacientes, la administración de landiolol a una dosis que oscilaba entre 1,0 y 10,0 microgramos/kg de peso corporal/minuto logró un control satisfactorio de la frecuencia. No se produjeron acontecimientos adversos como bradicardia, hipotensión o hipoglucemia.

En un análisis retrospectivo, 12 pacientes con edades comprendidas entre los 4 días y los 9 años diagnosticados de taquiarritmias postoperatorias fueron tratados con landiolol (la dosis media de mantenimiento fue de $6,8 \pm 0,9$ microgramos/kg de peso corporal/minuto) para la reducción de la frecuencia cardíaca o la conversión a ritmo sinusal. Las taquiarritmias se convirtieron a ritmo sinusal en el 70,0 % de los casos y el tiempo medio necesario para lograr la reducción de la frecuencia cardíaca fue de $2,3 \pm 0,5$ horas. Se observó bradicardia en un paciente tratado con landiolol a una dosis de 10 microgramos/kg de peso corporal/minuto.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cuando se administra mediante perfusión intravenosa continua, la concentración de landiolol en sangre alcanza valores estables unos 15 minutos después del inicio de la administración. El estado estacionario también puede alcanzarse más rápidamente (hasta 2-5 minutos) con regímenes que utilizan una dosis de carga más alta infundida durante 1 minuto seguida de infusión continua a una dosis más baja.

Absorción

En voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima media de landiolol fue de 0,294 microgramos/ml tras la administración de un único bolo de landiolol de 100 microgramos/kg. Los niveles

plasmáticos estables respectivos tras 2 h de infusión de 10, 20 y 40 microgramos/kg/min fueron de 0,2, 0,4 y 0,8 microgramos/ml, respectivamente.

En un estudio en el que participaron pacientes con fibrilación o aleteo auricular, un grupo recibió dosis de 40 microgramos/kg/min durante un máximo de 190 minutos sin escalado de dosis, lo que dio lugar a concentraciones plasmáticas máximas que oscilaron entre 0,52 y 1,77 microgramos/ml. En el grupo de estudio que recibió dosis escaladas a 80 microgramos/kg/min durante 14 a 174 minutos, se observaron concentraciones plasmáticas máximas que oscilaron entre 1,51 y 3,33 microgramos/ml.

Debido a las características moleculares de landiolol (bajo peso molecular de aproximadamente 0,5 kDa y baja capacidad de unión a proteínas), no se prevé una reabsorción significativa por transporte activo a través de los transportadores renales de captación OAT1, OAT3 u OCT2.

Distribución

El volumen de distribución de landiolol fue de 0,3 l/kg - 0,4 l/kg tras una administración única en bolo de 100 - 300 microgramos/kg o en estado estacionario durante una perfusión de landiolol de 20 - 80 microgramos/kg/min.

La unión a proteínas de landiolol es baja (<10 %) y dependiente de la dosis.

Biotransformación

Landiolol se metaboliza por hidrólisis de la fracción éster. Los datos *in vitro* e *in vivo* sugieren que landiolol se metaboliza principalmente en el plasma por las pseudocolinesterasas y las carboxilesterasas. La hidrólisis libera un cetil (el componente alcohólico) que se escinde para producir glicerol y acetona, y el componente de ácido carboxílico (metabolito M1), que posteriormente sufre una betaoxidación para formar el metabolito M2 (un ácido benzoico sustituido). La actividad bloqueante de los adrenorreceptores beta-1 de los metabolitos M1 y M2 de landiolol es 1/200 o inferior a la del compuesto original, lo que indica un efecto insignificante sobre la farmacodinámica, teniendo en cuenta la dosis máxima recomendada de landiolol y la duración de la perfusión.

Ni landiolol ni los metabolitos M1 y M2 mostraron efectos inhibitorios sobre la actividad metabólica de diferentes especies moleculares del citocromo P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) *in vitro*. El contenido de citocromo P450 no se vio afectado en ratas tras la administración intravenosa repetida de landiolol. No se dispone de datos sobre un efecto potencial de landiolol o sus metabolitos sobre la inducción del CYP P450 o la inhibición dependiente del tiempo.

Eliminación

En humanos, la principal vía de excreción de landiolol es la orina. Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 75 % de la dosis administrada (54,4 % como metabolito M1 y 11,5 % como metabolito M2) se excreta en 4 horas. La principal vía de excreción/eliminación de landiolol es la orina, con una tasa de excreción urinaria para landiolol y sus principales metabolitos M1 y M2 > 99 % en 24 horas.

El aclaramiento corporal total de landiolol fue de 66,1 ml/kg/min tras una administración única de 100 microgramos/kg de landiolol en bolo, y de 57 ml/kg/min en estado estacionario tras una perfusión continua de 20 horas de 40 microgramos/kg/min de landiolol.

La semivida de eliminación de landiolol fue de 3,2 minutos tras la administración de un único bolo de landiolol de 100 microgramos/kg, y de 4,52 minutos tras una perfusión continua de 20 horas de landiolol de 40 microgramos/kg/min.

Linealidad/no linealidad

Landiolol mostró una relación farmacocinética-farmacodinámica (concentración-efecto) lineal en todo el rango de las dosis recomendadas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se investigó el impacto de la función hepática en la farmacocinética de landiolol en seis pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (5 pacientes Child-Pugh clase A, un paciente Child-Pugh clase B, nivel plasmático medio de colinesterasa -62 %) y seis voluntarios sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática muestran una reducción del volumen de distribución de landiolol y un aumento de los niveles plasmáticos de landiolol del 40 %. La semivida y la eliminación del fármaco no difieren de las de los adultos sanos.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal.

Población caucásica y asiática

No se observan diferencias importantes en la farmacocinética de landiolol entre las poblaciones caucásica y japonesa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, y genotoxicidad.

Landiolol no demostró toxicidad para la reproducción o el desarrollo a tasas de perfusión y niveles de exposición clínicamente relevantes. El NOAEL más bajo identificado fue de 25 mg/kg/min en un estudio embriofetal en ratas, que es 100 veces superior a la tasa de perfusión clínica máxima.

Se observó excreción de landiolol a la leche tras la administración en bolo i.v. de 1 mg/kg de landiolol a ratas lactantes, considerando que los niveles en leche superaban las concentraciones plasmáticas maternas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

Hidróxido de sodio (E524) (para el ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la reconstitución durante 24 horas a 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza

inmediatamente, los tiempos de conservación y el estado antes de su uso son responsabilidad del usuario.
No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro (Tipo 1) de 50 ml con tapón de goma de clorobutilo y cierre hermético de apertura fácil (precinto flip-off) de aluminio.

El envase de 1 vial contiene un polvo para solución para perfusión, que incluye 300 mg de hidrocloreuro de landiolol. El vial está contenido en una caja exterior de cartón.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Landiolol no debe administrarse sin reconstituir.

Instrucciones de uso

Reconstituir 1 vial con 50 ml de una de las siguientes soluciones:

- Solución de NaCl 9 mg/ml (0,9 %)
- Solución de glucosa 50 mg/ml (5 %)
- Solución de Ringer
- Solución de Ringer-lactato

El polvo blanco a casi blanco se disuelve completamente después de la reconstitución. Mezclar suavemente hasta obtener una solución clara. Las soluciones reconstituidas deben examinarse visualmente para detectar partículas visibles y cambios de color. Solo deben utilizarse soluciones transparentes e incoloras.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.271

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>