

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Landiobloc 300 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 300 mg di landiololo cloridrato, equivalenti a 280 mg di landiololo.

Dopo la ricostituzione (vedere il paragrafo 6.6), ogni ml contiene 6 mg di landiololo cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Tachicardia sopraventricolare e per il rapido controllo della frequenza ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale in circostanze perioperatorie, postoperatorie o di altro genere, dove si giudichi necessario il controllo a breve termine della frequenza ventricolare con un farmaco di breve durata d'azione.
- Tachicardia sinusale non compensatoria laddove, secondo il giudizio del medico, la frequenza cardiaca accelerata richieda un intervento specifico.
- L'uso di landiololo non è indicato come terapia cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Landiololo è destinato all'uso endovenoso in ambiente monitorato e deve essere somministrato solo da operatori sanitari ben qualificati. Il dosaggio di landiololo deve essere titolato caso per caso.

Iniziare l'infusione endovenosa con una dose di carico di 100 microgrammi/kg di peso corporeo in 1 minuto, seguita dall'infusione continua endovenosa di 10 - 40 microgrammi/kg di peso corporeo/min.

Se non è richiesta una rapida insorgenza dell'effetto bradicardizzante (entro 2-4 minuti), iniziando l'infusione con la velocità d'infusione di mantenimento di 10 - 40 microgrammi/kg di peso corporeo/min si avrà l'effetto entro 10 - 20 min.

Dose massima: Se la risposta terapeutica desiderata non dovesse essere raggiunta con questo regime terapeutico, la dose di mantenimento può essere aumentata fino a 80 microgrammi/kg di peso corporeo/min, se lo stato cardiovascolare del paziente richiede e consente un tale aumento della dose.

Tabella di conversione per l'infusione endovenosa iniziale da microgrammi/kg/min a ml/h (Landiobloc 300 mg/50 ml = **6 mg/ml di concentrazione**):

kg di peso corporeo	100 µg/kg in 1 minuto	
40	40	ml/h
50	50	ml/h
60	60	ml/h
70	70	ml/h
80	80	ml/h
90	90	ml/h
100	100	ml/h

Tabella di conversione per l'infusione endovenosa continua da microgrammi/kg/min a ml/h (Landiobloc 300 mg/50 ml = **6 mg/ml di concentrazione**):

kg di peso corporeo	10 µg/kg/min	20 µg/kg/min	30 µg/kg/min	40 µg/kg/min	80 µg/kg/min	
40	4	8	12	16	32	ml/h
50	5	10	15	20	40	ml/h
60	6	12	18	24	48	ml/h
70	7	14	21	28	56	ml/h
80	8	16	24	32	64	ml/h
90	9	18	27	36	72	ml/h
100	10	20	30	40	80	ml/h

La dose massima giornaliera raccomandata di landiololo è 8064 mg/soggetto/giorno (basata sulla somministrazione di 80 microgrammi/kg di peso corporeo/min per un paziente di 70 Kg ed una durata massima dell'infusione di 24 ore).

L'esperienza con l'infusione di landiololo per periodi maggiori di 24 ore è limitata.

In caso di reazione avversa (vedere il paragrafo 4.8), la dose di landiololo deve essere ridotta o l'infusione deve essere interrotta e, se necessario, i pazienti devono ricevere un trattamento medico adeguato. In caso di ipotensione o bradicardia, la somministrazione di landiololo può essere ripresa con un dosaggio più basso dopo che la pressione sanguigna o la frequenza cardiaca sono ritornate ad un livello accettabile. Particolare attenzione va posta quando si adatta il dosaggio e durante l'infusione di mantenimento nei pazienti con bassa pressione sistolica.

Transizione verso un medicinale alternativo: Dopo che nei pazienti si raggiungono un adeguato controllo della frequenza cardiaca ed uno stato clinico stabile, si può passare ad una terapia con medicinali alternativi (ad esempio antiaritmici orali).

Quando il landiololo viene sostituito con medicinali alternativi, il medico deve considerare attentamente le istruzioni e il dosaggio del medicinale alternativo prescelto e ridurre il dosaggio di landiololo secondo quanto segue:

- Entro la prima ora dopo la somministrazione della prima dose del medicinale alternativo, ridurre della metà (50%) la velocità di infusione del landiololo.
- Dopo la somministrazione della seconda dose del medicinale alternativo, la risposta del paziente deve essere monitorata e se si mantiene un controllo soddisfacente almeno per un'ora, l'infusione di landiololo può essere interrotta.

Popolazioni Speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non è richiesta alcuna modifica della dose.

Compromissione renale

Non è richiesta alcuna modifica della dose (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Dati relativi al trattamento di pazienti con compromissione epatica sono limitati (vedere il paragrafo 5.2). Nei pazienti con qualsiasi grado di compromissione epatica si raccomanda un'attenta titolazione del medicinale, iniziando con la dose più bassa.

Disfunzione cardiaca

In pazienti con compromissione della funzione ventricolare sinistra (FEVS <40%, IC <2,5 L/min/m², NYHA 3-4), per esempio a seguito di intervento di cardiocirurgia, durante un'ischemia o in stati settici, dosi ridotte, a partire da 1 microgrammo/kg di peso corporeo/min, sono state impiegate e aumentate gradualmente fino a 10 microgrammi/kg di peso corporeo/min sotto un attento monitoraggio della pressione arteriosa per portare sotto controllo la frequenza cardiaca.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di landiololo nei bambini da 0 a 18 anni non sono ancora state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.2, ma nessuna raccomandazione sulla posologia può essere fatta.

Modo di somministrazione

Landiobloc deve essere ricostituito prima della somministrazione (per le istruzioni vedere il paragrafo 6.6) e utilizzato immediatamente dopo l'apertura (vedere i paragrafi 4.4 e 6.3).

Landiobloc non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.6.

Landiololo deve essere somministrato per via endovenosa attraverso una linea centrale o una linea periferica e non deve essere somministrato attraverso la stessa linea endovenosa usata per altri medicinali (vedere paragrafo 6.6).

Al contrario di altri beta-bloccanti, landiololo non ha mostrato la tachicardia di "rebound" in risposta alla brusca sospensione dopo 24 ore di infusione continua. Ciononostante, i pazienti devono essere strettamente monitorati quando la somministrazione di landiololo viene interrotta.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bradicardia grave (inferiore a 50 battiti al minuto)
- Sindrome del "nodo del seno";
- Gravi disturbi nella conduzione del nodo atrio-ventricolare (in assenza di pacemaker): blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado
- Shock cardiogeno
- Ipotensione grave
- Insufficienza cardiaca scompensata quando considerata non correlata all'aritmia
- Ipertensione polmonare
- Feocromocitoma non trattato
- Attacco asmatico acuto
- Acidosi metabolica grave non responsiva al trattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Landiobloc deve essere ricostituito prima della somministrazione e utilizzato immediatamente dopo l'apertura (vedere il paragrafo 6).

Si raccomanda di utilizzare landiololo con cautela nei pazienti diabetici o in presenza di ipoglicemia.

L'ipoglicemia è più grave con beta-bloccanti meno cardio-selettivi. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi prodromici di un'ipoglicemia come la tachicardia. Tuttavia, la comparsa di vertigini e sudorazione può non essere influenzata.

L'effetto indesiderato osservato con maggiore frequenza è l'ipotensione che è rapidamente reversibile riducendo il dosaggio o interrompendo il trattamento.

Si consiglia di tenere sotto costante monitoraggio la pressione arteriosa e l'ECG in tutti i pazienti trattati con landiololo.

I beta-bloccanti devono essere evitati nei pazienti con sindrome da preeccitazione ventricolare in combinazione con fibrillazione atriale. In questi pazienti il beta-blocco del nodo atrio-ventricolare può aumentare la conduzione attraverso la via accessoria e può facilitare la fibrillazione ventricolare.

A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti vanno somministrati con particolare cautela in pazienti con blocco atrioventricolare di primo grado (vedere anche il paragrafo 4.3).

La somministrazione contemporanea di landiololo con verapamil o diltiazem non è raccomandata nei pazienti con anomalie della conduzione atrio-ventricolare (vedere il paragrafo 4.5).

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata di attacchi anginosi in pazienti con angina di Prinzmetal, a causa dell'attivazione incontrastata dei recettori alfa-adrenergici, che inducono vasocostrizione delle arterie coronarie. In tali pazienti non devono essere utilizzati beta-bloccanti non selettivi e i bloccanti beta1-selettivi devono essere utilizzati con estrema attenzione.

L'uso di landiololo per il controllo della risposta ventricolare in pazienti con aritmie sopraventricolari richiede cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca (preesistente) oppure quando il paziente presenta funzionalità emodinamiche compromesse o sta assumendo altri farmaci che riducono una o tutte le seguenti funzioni: resistenza periferica, riempimento miocardico, contrattilità miocardica o propagazione dell'impulso elettrico nel miocardio. I benefici di un potenziale controllo della frequenza devono essere soppesati rispetto al rischio di un'ulteriore depressione della contrattilità miocardica. Al primo segno o sintomo di un'ulteriore peggioramento, la dose non deve essere aumentata e, se necessario, il trattamento con landiololo deve essere interrotto e i pazienti devono ricevere un trattamento medico adeguato.

Il metabolita principale del landiololo (M1) è escreto attraverso i reni ed è probabile che si accumuli nei pazienti con compromissione renale. Sebbene questo metabolita non abbia attività beta-bloccante, anche a dosi 200 volte superiori a quelle del farmaco da cui deriva, landiololo deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza della funzione renale.

Nei pazienti con feocromocitoma landiololo deve essere usato con cautela e solo dopo il pre-trattamento con i bloccanti dei recettori alfa-adrenergici (vedere anche paragrafo 4.3).

I pazienti con broncospasmo non dovrebbero, in linea generale, assumere beta-bloccanti. Landiololo può però essere utilizzato con cautela in questi casi per via della sua relativa selettività per i recettori beta1 e della sua facile titolabilità. Si raccomanda di titolare attentamente il landiololo per individuare la minima dose efficace. In caso di broncospasmo, l'infusione deve essere immediatamente sospesa e, se necessario, deve essere somministrato un beta2-agonista.

Se il paziente già utilizza un agonista dei recettori beta-2, può essere necessario riesaminare la dose di tale farmaco.

In pazienti con disturbi a carico della circolazione periferica (malattia o sindrome di Raynaud, *claudicatio intermittens*), i beta-bloccanti devono essere usati con estrema cautela, poiché si potrebbe verificare un peggioramento di questi disturbi.

I beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni, sia la gravità di eventuali reazioni anafilattiche. I pazienti che utilizzano beta-bloccanti possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina usate per il trattamento di reazioni anafilattiche (vedere anche il paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I calcio-antagonisti, come i derivati della diidropiridina (ad esempio la nifedipina) possono aumentare il rischio di ipotensione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca il trattamento concomitante con beta-bloccanti può portare a insufficienza cardiaca. Si raccomanda pertanto l'attenta titolazione di landiololo e un adeguato monitoraggio emodinamico.

La somministrazione di landiololo deve essere titolata con cautela se effettuata in concomitanza con l'utilizzo di verapamil, diltiazem, farmaci antiaritmici di classe I, amiodarone o preparati digitalici visto che la co-somministrazione può indurre un'eccessiva soppressione della funzionalità cardiaca e / o anomalie della conduzione atrio-ventricolare.

Landiololo non deve essere usato in concomitanza con verapamil o diltiazem in pazienti con anomalie della conduzione atrio-ventricolare (vedere il paragrafo 4.4).

L'impiego concomitante di landiololo e insulina oppure farmaci antidiabetici orali può influenzare i sintomi dell'ipoglicemia. Quando questi medicinali vengono somministrati contemporaneamente, è opportuno monitorare la i livelli di zucchero nel sangue (glicemia). Il blocco beta-adrenergico può prevenire la comparsa di segni di ipoglicemia come la tachicardia.

Medicinali usati durante l'anestesia

L'uso continuato dei beta-bloccanti durante l'induzione dell'anestesia, l'intubazione e il risveglio riduce il rischio di aritmia.

In situazioni in cui lo stato volêmico del paziente è incerto oppure vengono utilizzati in concomitanza farmaci antipertensivi, può verificarsi un'attenuazione della tachicardia riflessa e un aumento del rischio di ipotensione.

L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo un beta-bloccante in aggiunta al landiololo.

Gli effetti ipotensivi degli anestetici inalatori possono essere incrementati in presenza di landiololo. Se necessario, si può modificare il dosaggio di uno dei due farmaci per mantenere l'effetto emodinamico desiderato.

Landiololo deve essere titolato con cautela se somministrato contemporaneamente ad anestetici che riducono la frequenza cardiaca, farmaci metabolizzati dalle esterasi plasmatiche (ad esempio il suxametonio cloruro) o inibitori della colinesterasi (ad esempio la neostigmina) poiché la somministrazione concomitante può intensificare l'effetto bradicardico o prolungare la durata d'azione del landiololo.

Uno studio in vitro effettuato su plasma umano ha evidenziato che la co-somministrazione di succinilcolina potrebbe aumentare la concentrazione massima di landiololo cloridrato nel sangue di circa il 20%. L'inibizione antagonistica può anche causare un prolungamento della durata del blocco neuromuscolare indotto dalla succinilcolina.

Interazioni con altri medicinali

La combinazione di landiololo e bloccanti gangliari può potenziare l'effetto ipotensivo.

I FANS possono ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

Si deve adottare particolare cautela in caso di impiego concomitante di floctafenina o amisulpride e beta-bloccanti.

La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici, barbiturici e fenotiazine, nonché altri farmaci antipertensivi, può aumentare l'effetto di riduzione della pressione arteriosa. Si raccomanda di ridurre il dosaggio di landiololo per evitare un'ipotensione inattesa.

Gli effetti del landiololo possono essere contrastati se somministrato in concomitanza con farmaci simpaticomimetici come gli agonisti beta-adrenergici. In questo caso è opportuno considerare di modificare il dosaggio di landiololo o del farmaco simpaticomimetico in base alla risposta del paziente oppure l'uso di farmaci alternativi.

L'effetto di farmaci che esauriscono le catecolamine o farmaci simpaticolitici (ad esempio reserpina, clonidina, dexmedetomidina) può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di landiololo. I pazienti trattati contemporaneamente con una di queste sostanze devono pertanto essere monitorati attentamente per la comparsa di un'eventuale ipotensione o di marcata bradicardia.

L'uso concomitante di clonidina e beta-bloccanti aumenta il rischio di ipertensione da "rebound". Sebbene un effetto di rimbalzo ipertensivo non sia stato osservato dopo la somministrazione di landiololo per 24 ore, tale effetto non può essere escluso se landiololo viene somministrato con clonidina.

Reazioni anafilattiche causate da altri medicinali possono essere più gravi nei pazienti che assumono beta-bloccanti. Questi pazienti possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina, anche se l'infusione endovenosa di glucagone risulta efficace (vedere anche il paragrafo 4.4).

Quando si somministra eparina per via endovenosa nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare con infusione di landiololo si verifica una diminuzione del 50% dei livelli plasmatici di landiololo, ipotensione indotta dall'eparina ed un aumento dell'emivita di landiololo. I valori della frequenza cardiaca non variano in queste condizioni.

La potenziale interazione dei metaboliti del landiololo, M1 e M2, con i medicinali somministrati in concomitanza a landiololo non è noto. Gli effetti farmacodinamici dei metaboliti sono considerati clinicamente non rilevanti (vedere il paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo su adulti.

Non è noto se le interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche del medicinale sono simili nella popolazione pediatrica e adulta.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di Landiobloc nelle donne in gravidanza.

Studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti tossici clinicamente rilevanti nella riproduzione (vedere il paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di landiololo durante la gravidanza.

In base all'azione farmacologica dei beta-bloccanti, nell'ultimo periodo di gravidanza si deve tenere conto di possibili effetti indesiderati sul feto e sul neonato (in particolare ipoglicemia, ipotensione e bradicardia).

Qualora il trattamento con landiololo sia considerato necessario, si raccomanda di monitorare il flusso sanguigno uteroplacentale e la crescita fetale. Il neonato deve essere sottoposto ad accurato monitoraggio.

Allattamento

Non è noto se il landiololo o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno.

Dati di farmacodinamica ottenuti su animali indicano che il landiololo viene escreto nel latte materno.

Un rischio per il lattante non può essere escluso. La decisione di interrompere l'allattamento o interrompere / astenersi dalla terapia con landiololo va presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

In studi su animali, non è stato dimostrato che il landiololo alteri la fertilità (vedere il paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequentemente osservate e riportate durante gli studi clinici (1.569 pazienti) e nella sorveglianza di postmarketing (1.257 pazienti) sono state ipotensione e bradicardia ($\geq 1\%$, $< 10\%$).

Le ADR sono descritte sotto secondo la classificazione per sistemi ed organi e frequenza; molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1 / 1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1 / 10.000$, $< 1 / 1.000$), molto raro ($< 1 / 10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Infezioni e Infestazioni	<i>Non comune:</i> Polmonite <i>Raro:</i> Mediastinite
Patologie del Sistema Emolinfopoietico	<i>Raro:</i> Trombocitopenia, patologia piastrinica
Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione	<i>Non comune:</i> Iponatremia <i>Raro:</i> Iperglicemia
Patologie del Sistema Nervoso	<i>Non comune:</i> Ischemia cerebrale, mal di testa <i>Raro:</i> Infarto cerebrale, accidente cerebrovascolare, convulsioni
Patologie Cardiache	<i>Comune:</i> Bradicardia <i>Non comune:</i> Arresto cardiaco, arresto sinusale, tachicardia <i>Raro:</i> Infarto miocardico, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, sindrome da ridotta gittata cardiaca, blocco atrio-ventricolare, blocco di branca destra, extrasistolia sopraventricolare, extrasistolia ventricolare
Patologie Vascolari	<i>Comune:</i> Ipotensione <i>Non comune:</i> Ipertensione <i>Raro:</i> Shock, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune:</i> Edema polmonare <i>Raro:</i> Asma, sofferenza respiratoria, disturbi respiratori, broncospasmo, dispnea, ipossia
Patologie Gastrointestinali	<i>Non comune:</i> Vomito, nausea <i>Raro:</i> Disturbi addominali, secrezioni orali, alitosi
Patologie Epatobiliari	<i>Non comune:</i> Disturbi del fegato <i>Raro:</i> Iperbilirubinemia
Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo	<i>Raro:</i> Eritema, sudore freddo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Raro:</i> Spasmi muscolari
Patologie Renali e Urinarie	<i>Raro:</i> Insufficienza renale, lesione renale acuta, oliguria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Raro:</i> Febbre, brividi, dolore toracico, dolore al sito di somministrazione <i>Non nota:</i> Dolore al sito di applicazione, reazioni al sito di infusione, sensazione di pressione
Esami diagnostici	<i>Comune:</i> Diminuzione della pressione sanguigna <i>Non comune:</i> Depressione del segmento ST nell'elettrocardiogramma, indice cardiaco anomalo, valori anomali di alanina aminotransferasi (ALT / GPT), valori anomali di aspartato aminotransferasi (AST / GOT), valori anomali di bilirubina nel sangue, valori anomali di globuli bianchi,

	<p>valori anomali di globuli rossi, valori anomali di emoglobina, valori anomali di ematocrito, valori anomali di conta piastrinica, valori anomali di lattato deidrogenasi nel sangue, valori anomali di urea nel sangue, aumento della creatinina ematica, valori anomali di creatinfosfochinasi nel sangue, valori anomali di proteine totali, valori anomali di albumina nel sangue, valori anomali di sodio nel sangue, valori anomali di potassio nel sangue, valori anomali di colesterolo nel sangue, valori anomali di trigliceridi nel sangue, presenza di proteine nelle urine.</p> <p><i>Raro:</i> Aumento della pressione sanguigna, inversione dell'onda T nell'elettrocardiogramma, prolungato complesso QRS nell'elettrocardiogramma, diminuzione della frequenza cardiaca, aumento della pressione arteriosa polmonare, diminuzione di pO₂, valori anomali di neutrofili, valori anomali di fosfatasi alcalina nel sangue, valori anomali di fosfatasi alcalina leucocitaria, valori anomali di acidi grassi, valori anomali di cloruro nel sangue, presenza di glucosio nelle urine.</p>
--	---

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'ipotensione e la bradicardia (vedere anche il paragrafo 4.2) sono stati gli eventi avversi più comuni osservati nei pazienti trattati con landiololo. In studi clinici controllati, l'ipotensione è stata osservata nel 8,5% dei 948 pazienti trattati con landiololo (contro il 2,1% trattati con placebo, l'8,5% nel gruppo di confronto e del 5,7% che non ha ricevuto alcun trattamento) e nel 8,6% dei 581 pazienti in studi non controllati. La bradicardia è stata osservata nel 2,1% dei 948 pazienti trattati con landiololo in studi clinici controllati (contro lo 0% trattati con placebo, 2,5% nel gruppo di confronto e il 2,4% che non ha ricevuto alcun trattamento) e nello 0,5% dei 581 pazienti in studi non controllati.

Nella sorveglianza postmarketing del landiololo, la frequenza degli eventi avversi di ipotensione e bradicardia è stata dello 0,8% e 0,7%, rispettivamente (su 1.257 pazienti). Tutti i casi di ipotensione e bradicardia relativi al trattamento di landiololo riportati negli studi descritti sopra si sono risolti o si è avuto un miglioramento entro pochi minuti dall'interruzione della somministrazione del landiololo e/o ulteriore trattamento.

Eventi avversi gravi riportati durante gli studi clinici / sorveglianza postmarketing: shock dovuto a eccessiva ipotensione è stato segnalato in uno studio clinico durante il periodo perioperatorio di un paziente con forti emorragie (il caso si è risolto 10 minuti dopo l'interruzione di landiololo, prostaglandine e isoflurano). Arresto cardiaco, blocco AV completo, arresto sinusale, e bradicardia grave riportati durante gli studi clinici / sorveglianza postmarketing sono occorsi principalmente in pazienti anziani o pazienti con ipertensione o malattie cardiache come complicazioni.

Le misure da adottare se questi specifici eventi avversi si verificano, sono descritte nel paragrafo 4.2.

Parametri di laboratorio: variazioni anomale degli esami di laboratorio sono state riportate nel contesto di eventi avversi, ma anche in loro assenza. In studi controllati sono stati segnalati cambiamenti anomali di ALT, AST o bilirubina nel 5% dei pazienti trattati con landiololo (n = 241) e nel 7% del gruppo di controllo (n = 243). In questi studi la frequenza complessiva di cambiamento nei parametri di laboratorio è stata del 8,7% nei pazienti trattati con landiololo e del 13,6% nel gruppo di controllo. I cambiamenti nei valori di laboratorio si sono risolti o ridotti e non sono stati considerati clinicamente rilevanti.

Sono disponibili dati di sicurezza limitati sull'uso di landiololo negli anziani. Devono essere tenute in considerazione carenze nel profilo di sicurezza del landiololo visto che eventi avversi potrebbero anche derivare dalla co-somministrazione di medicinali o dall'anestesia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi i seguenti sintomi: grave ipotensione, grave bradicardia, blocco atrio-ventricolare, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, arresto cardiaco, broncospasmo, insufficienza respiratoria, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni, nausea, vomito, ipoglicemia e iperkaliemia.

In caso di sovradosaggio deve essere immediatamente interrotta la somministrazione del landiololo.

Il tempo necessario per la scomparsa dei sintomi in seguito a sovradosaggio dipenderà dalla quantità di landiololo somministrata. Anche se la riduzione della frequenza cardiaca dovuta al landiololo diminuisce rapidamente dopo la sospensione della somministrazione, questo potrà richiedere un tempo più lungo rispetto ai 30 minuti osservati in caso di interruzione del trattamento di landiololo somministrato a dosi terapeutiche.

La respirazione artificiale può essere necessaria. In base agli effetti clinici osservati, si raccomanda di tenere conto delle seguenti misure generali:

- *Bradycardia*: somministrazione endovenosa di atropina o di un altro medicinale anticolinergico seguita da un beta-1-agonista (dobutamina, etc.). Qualora non sia possibile trattare la bradicardia in misura sufficiente, può essere necessario un pacemaker.
- *Broncospasmo*: somministrazione di beta-2-simpatomimetici nebulizzati. Qualora ciò non fosse sufficiente, potrà essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di beta-2-simpatomimetici o di aminofillina.
- *Ipotensione sintomatica*: somministrazione endovenosa di fluidi e/o farmaci vasopressori.
- *Depressione cardiovascolare o shock cardiogeno*: somministrazione di diuretici (in caso di edema polmonare) o simpaticomimetici. La dose di simpaticomimetici (a seconda dei sintomi: dobutamina, dopamina, noradrenalina, isoprenalina, ecc.) dipenderà dall'effetto terapeutico.

Qualora sia necessario un ulteriore trattamento, sarà possibile somministrare per via endovenosa atropina, farmaci inotropici, ioni di calcio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi

Codice ATC: C07AB14

Meccanismo d'azione / Effetti farmacodinamici

Il landiololo è un antagonista altamente selettivo dei recettori beta-1-adrenergici (la selettività per il blocco del recettore beta-1 è 255 volte superiore a quella per il blocco del recettore beta-2) che inibisce l'effetto cronotropo positivo sviluppato dalle catecolamine, adrenalina e noradrenalina sul cuore, dove sono prevalentemente situati i recettori beta-1. Il landiololo, come gli altri beta-bloccanti, è pensato per ridurre l'attività simpatica, con conseguente riduzione della frequenza cardiaca, diminuzione della frequenza delle depolarizzazioni spontanee da parte dei pacemaker ectopici, rallentando la conduzione e aumentando il periodo refrattario del nodo atrio-ventricolare. In vitro il landiololo non presenta alcuna proprietà stabilizzante di membrana o attività simpaticomimetica intrinseca. In studi preclinici e clinici, il landiololo ha dimostrato di controllare la tachicardia in modo ultra-rapido, con una rapida insorgenza e termine dell'azione; ha mostrato inoltre effetti anti-ischemici e cardioprotettivi.

Efficacia e sicurezza clinica

In base ai dati di studi clinici pubblicati, 991 pazienti con tachicardia sopraventricolare (SVT) perioperatoria o parossistica sono stati trattati con landiololo. L'endpoint di efficacia è stato determinato come riduzione della frequenza cardiaca e / o la conversione a ritmo sinusale nel trattamento della tachicardia sinusale o SVT.

3.039 pazienti sono stati trattati con landiololo per la prevenzione della fibrillazione atriale perioperatoria e per il trattamento o la prevenzione di complicazioni emodinamiche e altre risposte a stimoli specifici relativi a procedure invasive. In questi studi i principali parametri di controllo dell'efficacia sono stati la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna. Nei pazienti trattati con landiololo si è osservato una riduzione della frequenza cardiaca significativa o la prevenzione di picchi di frequenza cardiaca.

Dati di sicurezza sono disponibili da studi clinici effettuati in 1.569 soggetti (vedere il paragrafo 4.8). In studi controllati, eventi avversi sono stati osservati nel 12% dei pazienti trattati con landiololo (contro il 5,8% trattati con placebo, il 20,5% nel gruppo di confronto con il trattamento attivo e il 6,1% che non ha ricevuto alcun trattamento). In studi non controllati, la percentuale di eventi avversi nei pazienti trattati con il landiololo era del 16%. Nella sorveglianza di postmarketing, la percentuale di eventi avversi in 1.257 pazienti trattati con il landiololo durante la SVT peri / post-operatoria (compreso flutter atriale) è stata del 8,0%.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha differito l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Landiobloc in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento o la prevenzione di aritmie sopraventricolari. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

I dati relativi al trattamento di tachicardie sopraventricolari con landiololo nei bambini sono limitati e si basano sulla letteratura pubblicata.

In un neonato di 3 mesi, con tachicardia ectopica giunzionale (JET) postoperatoria, un'infusione continua di 4 microgrammi/kg/min di landiololo ha ridotto la frequenza cardiaca ed ha ripristinato il ritmo sinusale.

Quattro pazienti di età compresa tra 14 giorni e 2 anni che hanno sviluppato JET perioperatoria sono stati trattati con landiololo. In tutti i pazienti, la somministrazione di landiololo ad una dose compresa tra 1,0 e 10,0 microgrammi/kg/min ha permesso di raggiungere con successo il controllo della frequenza cardiaca. Non sono stati riscontrati eventi avversi, quali bradicardia, ipotensione o ipoglicemia.

In un'analisi retrospettiva, 12 pazienti di età compresa tra 4 giorni e 5 anni con diagnosi di tachicardia post-operatoria sono stati trattati con landiololo (la dose di mantenimento media è stata di $6,8 \pm 0,9$ microgrammi/kg/min) per la riduzione della frequenza cardiaca o la conversione a ritmo sinusale. La tachicardia è stata convertita a ritmo sinusale nel 70,0% dei casi ed il tempo medio necessario per ottenere una riduzione della frequenza cardiaca è stato di $2,3 \pm 0,5$ ore. Bradicardia è stata osservata in un paziente trattato con landiololo alla dose di 10 microgrammi/kg/min.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando somministrato per infusione endovenosa continua, la concentrazione di landiololo nel sangue raggiunge valori di stato stazionario 15 minuti circa dopo l'inizio della somministrazione. Lo stato stazionario può essere ottenuto più velocemente (fino a 2 - 5 minuti) con regimi che utilizzano una dose di carico elevato infusa per 1 minuto seguita da infusione continua ad un dosaggio inferiore.

Assorbimento

Nei volontari sani, la concentrazione plasmatica media di landiololo (al picco) era 0,294 microgrammi/ml dopo singola somministrazione in bolo di 100 microgrammi/kg. Dopo 2 ore di infusione di 10, 20 e 40 microgrammi/kg/min i rispettivi livelli plasmatici allo steady state erano rispettivamente 0,2, 0,4 e 0,8 microgrammi/ml.

Date le caratteristiche molecolari del landiololo (basso peso molecolare di circa 0,5 kDa e bassa capacità di legarsi alle proteine) non è previsto alcun riassorbimento significativo da parte dei trasportatori dell'assorbimento renale OAT1, OAT3 o OCT2.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di landiololo era 0,3 l/kg - 0,4 l/kg dopo una singola somministrazione in bolo di 100 - 300 microgrammi/kg o, in stato stazionario durante un'infusione di landiololo, di 20 - 80 microgrammi/kg / min.

Il landiololo ha una bassa capacità di legarsi alle proteine (<10%) e questa è dose-dipendente.

Biotrasformazione

Il landiololo viene metabolizzato attraverso l'idrolisi del gruppo estereo presente nella molecola. I dati in vitro e in vivo suggeriscono che il landiololo è metabolizzato principalmente nel plasma da pseudocolinesterasi e carbossilesterasi. L'idrolisi porta alla formazione di un chetale (componente alcolico) che è ulteriormente scisso in glicerolo, acetone e una sostanza contenente acido carbossilico (metabolita M1). Questo subisce successivamente una beta-ossidazione con formazione del metabolita M2 (un acido benzoico sostituito).

L'attività bloccante dei recettori beta-1-adrenergici da parte dei metaboliti del landiololo, M1 e M2, è 1/200 volte inferiore rispetto al composto di origine, indicando un effetto trascurabile sulla farmacodinamica alla dose massima raccomandata di landiololo e per tutta la durata dell'infusione.

Durante studi in vitro né il landiololo né i suoi metaboliti M1 e M2 hanno mostrato effetti inibitori sull'attività metabolica dei diversi enzimi appartenenti alla famiglia del citocromo P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4).

Nei ratti, il contenuto del citocromo P450 non è stato influenzato dopo ripetuta somministrazione endovenosa del landiololo. Non ci sono dati disponibili su un potenziale effetto di induzione o di inibizione tempo dipendente del CYP P450 da parte del landiololo o dei suoi metaboliti.

Eliminazione

Nell'uomo il landiololo è principalmente escreto nelle urine. Dopo la somministrazione endovenosa circa il 75% della dose somministrata viene escreta entro 4 ore (54,4% come metabolita M1 e 11,5% come metabolita M2). La percentuale di escrezione urinaria del landiololo e dei suoi principali metaboliti M1 e M2 è maggiore del 99% entro 24 ore.

La clearance totale di landiololo era 66,1 ml/kg/min dopo una singola somministrazione in bolo di 100 microgrammi/kg, e 57 ml/kg/min in stato stazionario dopo 20 ore di infusione continua di 40 microgrammi/kg/min di landiololo.

L'emivita di eliminazione di landiololo era 3,2 minuti dopo un'unica somministrazione in bolo di 100 microgrammi/kg di landiololo e 4,52 minuti dopo 20 ore di infusione continua di 40 microgrammi/kg/min di landiololo.

Linearità / non-linearità

A tutti i dosaggi raccomandati, il landiololo ha mostrato una farmacocinetica – farmacodinamica (relazione tra la concentrazione-effetto) lineare.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Gli effetti della funzionalità epatica sulla farmacocinetica del landiololo sono stati studiati in sei pazienti con lieve o moderata compromissione epatica (cinque pazienti di classe Child-Pugh A, un paziente di classe Child-Pugh B, livello medio delle colinesterasi plasmatiche - 62%) e sei volontari sani. I pazienti con compromissione epatica hanno mostrato una riduzione del volume di distribuzione del landiololo e un aumento dei livelli plasmatici di landiololo del 40%. L'emivita e l'eliminazione del farmaco non sono risultate diverse da quelle degli adulti sani.

Compromissione renale

La farmacocinetica in pazienti con compromissione renale non è stata valutata.

Popolazione caucasica e asiatica

Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica del landiololo tra la popolazione caucasica e quella giapponese.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. In studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo, il landiololo non ha compromesso la fertilità in ratti e non ha influenzato negativamente lo sviluppo embrionofetale fino a dosi tossiche per la madre. In uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale nei ratti, una diminuzione del peso corporeo ed una ridotta sopravvivenza a 4 giorni dopo la nascita sono state osservate nei cuccioli di generazione F1 in seguito a somministrazione di dosi tossiche per la madre. Questo effetto è probabilmente clinicamente non rilevante, in quanto si è verificato in seguito a somministrazione ripetuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo E421

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso, dopo la ricostituzione, è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Non congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro incolore (Tipo 1) da 50 ml con tappo di gomma bromobutilica ed un sigillo in alluminio flip-off.

La confezione da 1 flaconcino contiene 300 mg (il codice colore del sigillo flip-off è giallo) di polvere per soluzione per infusione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Landiobloc non deve essere somministrato senza ricostituzione.

Istruzioni per l'uso

Ricostituire un flaconcino con 50 ml di una delle seguenti soluzioni:

- Soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)
- Soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%)

- Soluzione di Ringer
- Soluzione di Ringer lattato

Informazioni su pH e osmolalità delle soluzioni di landiololo pronte per la somministrazione:

Landiobloc 300 mg ricostituito con	pH	Osmolalità [Osm/kg]
	Soluzione ricostituita (senza particelle visibili)	
Soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%)	6,5	0,341
Soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%)	6,6	0,358
Soluzione di Ringer	6,4	0,342
Soluzione di Ringer-lattato	6,5	0,313

La polvere da bianca a quasi bianca si scioglie completamente dopo la ricostituzione. Mescolare piano fino ad ottenere una soluzione limpida.

Le soluzioni ricostituite devono essere esaminate visivamente per particelle visibili e scolorimento. Solo le soluzioni limpide ed incolori devono essere utilizzate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amomed Pharma GmbH
 Storchengasse 1
 1150 Vienna
 Austria

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044274013 - "300 mg polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/6/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Landiobloc 20 mg/2 ml concentrato per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 10 mg di landiololo cloridrato, equivalenti a 9,35 mg di landiololo.

Ogni fiala da 2 ml di concentrato per soluzione iniettabile contiene 20 mg di landiololo cloridrato, equivalenti a 18,7 mg di landiololo.

Dopo la diluizione (vedere il paragrafo 6.6) la concentrazione della soluzione è di 2 mg/ml di landiololo cloridrato.

Eccipienti con effetto noto:

Landiobloc concentrato contiene 672 mg di etanolo (96%) per singola dose massima (calcolato per un paziente di 70 kg). Vedere il paragrafo 4.4.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per fiala, cioè è praticamente senza sodio e potassio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, da incolore a giallognola, senza particelle visibili.

Landiobloc concentrato ha un pH di 6,9 e un'osmolalità di 8,13 Osm/l.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Tachicardia sopraventricolare e per il rapido controllo della frequenza ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale in circostanze perioperatorie, postoperatorie o di altro genere, dove si giudichi necessario il controllo a breve termine della frequenza ventricolare con un farmaco di breve durata d'azione.
- Tachicardia sinusale non compensatoria laddove, secondo il giudizio del medico, la frequenza cardiaca accelerata richieda un intervento specifico.
- L'uso di landiololo non è indicato come terapia cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Landiololo è destinato all'uso endovenoso in ambiente monitorato e deve essere somministrato solo da operatori sanitari ben qualificati. Il dosaggio di landiololo deve essere titolato caso per caso.

Somministrare un bolo endovenoso da 0,1 - 0,3 mg/kg di peso corporeo. Si raccomanda una dose iniziale di 0,1 - 0,2 mg/kg di peso corporeo. La riduzione della frequenza cardiaca può durare da 5 a 20 min. In caso di risposta insufficiente, aumentare la dose a 0,2 o 0,3 mg/kg di peso corporeo.

Il bolo può essere ripetuto, se necessario, fino ad una dose giornaliera massima di 100 mg/paziente/giorno. Questa dose può essere suddivisa in 5 - 15 dosi al giorno (5 dosi da 20 mg/soggetto/dose corrispondenti a $5 \times 0,3$ mg/kg di peso corporeo oppure 15 dosi da 7 mg/soggetto/dose corrispondenti a $15 \times 0,1$ mg/kg di peso corporeo).

Per una somministrazione prolungata nel tempo usare una soluzione preparata da Landiobloc polvere per soluzione per infusione.

In caso di reazione avversa (vedere il paragrafo 4.8), il dosaggio di landiololo deve essere ridotto oppure interrotto e, se necessario, i pazienti devono ricevere un trattamento medico adeguato. Nei pazienti con bassa pressione arteriosa sistolica, si raccomanda particolare cautela quando si modifica il dosaggio.

Popolazioni Speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non è richiesta alcuna modifica della dose.

Compromissione renale

Non è richiesta alcuna modifica della dose (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Dati relativi al trattamento di pazienti con compromissione epatica sono limitati (vedere il paragrafo 5.2). Nei pazienti con qualsiasi grado di compromissione epatica si raccomanda un'attento dosaggio, iniziando con la dose più bassa.

Landiobloc concentrato contiene alcol (vedere il paragrafo 2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di landiololo nei bambini da 0 a 18 anni non sono ancora state stabilite. Landiobloc concentrato contiene etanolo e pertanto non è raccomandato per l'uso nella popolazione pediatrica (vedere il paragrafo 4.4). Un'altra forma farmaceutica (es. Landiobloc polvere per soluzione per infusione) può essere più appropriata per la somministrazione di landiololo a questa popolazione. I dati attualmente disponibili per questa formulazione sono descritti nel paragrafo 5.2, ma nessuna raccomandazione sulla posologia può essere fatta.

Modo di somministrazione

Le fiale di Landiobloc concentrato sono esclusivamente monouso. Il medicinale deve essere diluito prima della somministrazione (per le istruzioni vedere il paragrafo 6.6).

Landiololo non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.6.

Landiololo deve essere somministrato per via endovenosa. L'infusione sottocutanea o venosa perivascolare o endoarteriosa deve essere evitata. Per evitare il rischio di tossicità locale, landiololo deve essere iniettato direttamente in una vena centrale o periferica attraverso un ago di grosso calibro o un catetere endovenoso. Landiololo non deve essere somministrato attraverso la stessa linea endovenosa usata per altri medicinali (vedere il paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bradicardia grave (inferiore a 50 battiti al minuto)
- Sindrome del "nodo del seno"

- Gravi disturbi nella conduzione del nodo atrio-ventricolare (in assenza di pacemaker): blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado
- Shock cardiogeno
- Ipotensione grave
- Insufficienza cardiaca scompensata
- Ipertensione polmonare
- Feocromocitoma non trattato
- Attacco asmatico acuto
- Acidosi metabolica grave non responsiva al trattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Landiobloc concentrato deve essere diluito prima della somministrazione (vedere il paragrafo 6).

Landiobloc concentrato è iperosmolare e può causare un rischio di tromboflebite, il sito di iniezione deve essere monitorato. Lo stravasamento dovrebbe essere evitato e, se rilevato, deve essere trattato in modo appropriato. In caso di iniezione extravascolare accidentale, un altro sito di iniezione deve essere utilizzato.

Si raccomanda di utilizzare landiololo con cautela nei pazienti diabetici o in presenza di ipoglicemia.

L'ipoglicemia è più grave con beta-bloccanti meno cardio-selettivi. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi prodromici di un'ipoglicemia come la tachicardia.

Tuttavia, la comparsa di vertigini e sudorazione può non essere influenzata.

L'effetto indesiderato osservato con maggiore frequenza è l'ipotensione che è rapidamente reversibile riducendo il dosaggio o interrompendo il trattamento.

In tutti i pazienti trattati con landiololo si consiglia di tenere sotto costante monitoraggio la pressione arteriosa e l'ECG.

I beta-bloccanti devono essere evitati nei pazienti con sindrome da pre-eccitazione ventricolare in combinazione con fibrillazione atriale. In questi pazienti il beta-blocco del nodo atrio-ventricolare può aumentare la conduzione attraverso la via accessoria e può facilitare la fibrillazione ventricolare.

A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti vanno somministrati con particolare cautela in pazienti con blocco atrioventricolare di primo grado (vedere anche il paragrafo 4.3).

La somministrazione contemporanea e di landiololo con verapamil o diltiazem non è raccomandata nei pazienti con anomalie della conduzione atrio-ventricolare (vedere anche il paragrafo 4.5).

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata di attacchi anginosi in pazienti con angina di Prinzmetal, a causa dell'attivazione incontrastata dei recettori alfa-adrenergici, che inducono vasocostrizione delle arterie coronarie. In tali pazienti non devono essere utilizzati beta-bloccanti non selettivi e i bloccanti beta1-selettivi devono essere utilizzati con estrema attenzione.

In caso di insufficienza cardiaca congestizia il blocco dei recettori beta comporta il rischio potenziale di deprimere ulteriormente la contrattilità del miocardio e di peggiorare l'insufficienza.

Ai primi segni o sintomi di insufficienza cardiaca imminente il trattamento con landiololo deve essere interrotto e i pazienti devono ricevere un trattamento medico adeguato.

Si raccomanda cautela nell'uso di landiololo per il controllo della risposta ventricolare in pazienti con aritmia sopraventricolare, qualora il paziente presenti funzionalità emodinamiche compromesse oppure stia assumendo farmaci che interferiscono con una o più tra le seguenti funzioni: resistenze periferiche, riempimento ventricolare, contrattilità miocardica o propagazione dell'impulso elettrico attraverso il miocardio.

Il metabolita principale del landiololo è escreto attraverso i reni ed è probabile che si accumuli nei pazienti con compromissione renale. Sebbene questo metabolita non abbia attività beta-bloccante, anche a dosi 200 volte superiori a quelle del medicinale da cui deriva, landiololo deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza della funzione renale.

Nei pazienti con feocromocitoma landiololo deve essere usato con cautela e solo dopo il pre-trattamento con i bloccanti dei recettori alfa-adrenergici (vedere anche paragrafo 4.3).

I pazienti con broncospasmo non dovrebbero, in linea generale, assumere beta-bloccanti. Landiololo può però essere utilizzato con cautela in questi casi per via della sua relativa selettività per i recettori beta1 e della sua facile titolabilità. Si raccomanda di titolare attentamente il landiololo per individuare la minima dose efficace. In caso di broncospasmo, l'infusione deve essere immediatamente sospesa e, se necessario, deve essere somministrato un beta2-agonista.

Se il paziente già utilizza un agonista dei recettori beta-2, può essere necessario riesaminare la dose di tale farmaco.

In pazienti con disturbi a carico della circolazione periferica (malattia o sindrome di Raynaud, *claudicatio intermittens*), i beta-bloccanti devono essere usati con estrema cautela, poiché si potrebbe verificare un peggioramento di questi disturbi.

I beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni, sia la gravità di eventuali reazioni anafilattiche. I pazienti che utilizzano beta-bloccanti possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina usate per il trattamento di reazioni anafilattiche (vedere anche il paragrafo 4.5).

Landiobloc concentrato contiene 672 mg di etanolo (96%) per singola dose massima (calcolato per un paziente di 70 kg) equivalenti a 17 ml di birra o 7 ml di vino per dose. Questo quantitativo può essere dannoso per chi soffre di alcolismo, nelle donne in gravidanza o che allattano e in gruppi ad alto rischio, come i pazienti con gravi malattie del fegato o epilessia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I calcio-antagonisti, come i derivati della diidropiridina (ad esempio la nifedipina) possono aumentare il rischio di ipotensione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca il trattamento con beta-bloccanti può portare a insufficienza cardiaca. Si raccomanda pertanto l'attenta titolazione di landiololo e un adeguato monitoraggio emodinamico.

La somministrazione di landiololo deve essere titolata con cautela se effettuata in concomitanza con l'utilizzo di verapamil, diltiazem, farmaci antiaritmici di classe I, amiodarone o preparati digitali visto che la co-somministrazione può indurre un'eccessiva soppressione della funzionalità cardiaca e / o anomalie della conduzione atrio-ventricolare.

Landiololo non deve essere usato in concomitanza con verapamil o diltiazem in pazienti con anomalie della conduzione atrio-ventricolare (vedere il paragrafo 4.4).

L'impiego concomitante di landiololo e insulina oppure farmaci antidiabetici orali può influenzare i sintomi dell'ipoglicemia. Quando questi medicinali vengono somministrati contemporaneamente, è opportuno monitorare i livelli di zucchero nel sangue (glicemia). Il blocco beta-adrenergico può prevenire la comparsa di segni di ipoglicemia come la tachicardia.

Medicinali usati durante l'anestesia

L'uso continuato dei beta-bloccanti durante l'induzione dell'anestesia, l'intubazione e il risveglio riduce il rischio di aritmia.

In situazioni in cui lo stato volêmico del paziente è incerto oppure vengono utilizzati in concomitanza farmaci antipertensivi, può verificarsi un'attenuazione della tachicardia di riflesso e un aumento del rischio di ipotensione.

L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo un beta-bloccante in aggiunta al landiololo.

Gli effetti ipotensivi degli anestetici inalatori possono essere incrementati in presenza di landiololo. Se necessario, si può modificare il dosaggio di uno dei due farmaci per mantenere l'effetto emodinamico desiderato.

Landiololo deve essere titolato con cautela se somministrato contemporaneamente ad anestetici che riducono la frequenza cardiaca, farmaci metabolizzati dalle esterasi plasmatiche (ad esempio il suxametonio cloruro) o inibitori della colinesterasi (ad esempio la neostigmina) poiché la somministrazione concomitante può intensificare l'effetto bradicardico o prolungare la durata d'azione di landiololo.

Uno studio in vitro effettuato su plasma umano ha evidenziato che la co-somministrazione di succinilcolina potrebbe aumentare la concentrazione massima di landiololo cloridrato nel sangue di circa il 20%. L'inibizione antagonistica può anche causare un prolungamento della durata del blocco neuromuscolare indotto dalla succinilcolina.

Interazioni con altri medicinali

La combinazione di landiololo e bloccanti gangliari può potenziare l'effetto ipotensivo.

I FANS possono ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

Si deve adottare particolare cautela in caso di impiego concomitante di floctafenina o amisulpride e beta-bloccanti.

La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici, barbiturici e fenotiazine, nonché altri farmaci antipertensivi, può aumentare l'effetto di riduzione della pressione arteriosa. Si raccomanda di ridurre il dosaggio di landiololo per evitare un'ipotensione inattesa.

Gli effetti di landiololo possono essere contrastati se somministrato in concomitanza con farmaci simpaticomimetici come gli agonisti beta-adrenergici. In questo caso è opportuno considerare di modificare il dosaggio di landiololo o del farmaco simpaticomimetico in base alla risposta del paziente oppure l'uso di farmaci alternativi.

L'effetto di farmaci che esauriscono le catecolamine o farmaci simpaticolitici (ad esempio reserpina, clonidina, dexmedetomidina) può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di landiololo. I pazienti trattati contemporaneamente con una di queste sostanze devono pertanto essere monitorati attentamente per la comparsa di un'eventuale ipotensione o di marcata bradicardia.

L'uso concomitante di clonidina e beta-bloccanti aumenta il rischio di ipertensione da "rebound". Sebbene un effetto di rimbalzo ipertensivo non sia stato osservato dopo la somministrazione di landiololo per 24 ore, tale effetto non può essere escluso se landiololo viene somministrato con clonidina.

Reazioni anafilattiche causate da altri medicinali possono essere più gravi nei pazienti che assumono beta-bloccanti. Questi pazienti possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina, anche se l'infusione endovenosa di glucagone risulta efficace (vedere anche il paragrafo 4.4).

Quando si somministra eparina per via endovenosa nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare con infusione di landiololo si verifica una diminuzione del 50% dei livelli plasmatici di landiololo, ipotensione indotta dall'eparina ed un aumento dell'emivita di landiololo. I valori della frequenza cardiaca non variano in queste condizioni.

La potenziale interazione dei metaboliti del landiololo, M1 e M2, con i medicinali somministrati in concomitanza a landiololo non è nota. Gli effetti farmacodinamici dei metaboliti sono considerati clinicamente non rilevanti (vedere il paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo su adulti.

Non è noto se le interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche del medicinale sono simili nella popolazione pediatrica e adulta.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di Landiobloc concentrato nelle donne in gravidanza.

Studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti tossici clinicamente rilevanti nella riproduzione (vedere il paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di landiololo durante la gravidanza.

In base all'azione farmacologica dei beta-bloccanti, nell'ultimo periodo di gravidanza si deve tenere conto di possibili effetti indesiderati sul feto e sul neonato (in particolare ipoglicemia, ipotensione e bradicardia).

Qualora il trattamento con landiololo sia considerato necessario, si raccomanda di monitorare il flusso sanguigno uteroplacentale e la crescita fetale. Il neonato deve essere sottoposto ad accurato monitoraggio.

Landiobloc concentrato contiene alcol (vedere i paragrafi 2 e 4.4).

Allattamento

Non è noto se il landiololo o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno.

Dati di farmacodinamica ottenuti su animali indicano che il landiololo viene escreto nel latte materno.

Un rischio per il lattante non può essere escluso. La decisione di interrompere l'allattamento o interrompere / astenersi dalla terapia con landiololo va presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Landiobloc concentrato contiene alcol (vedere il paragrafo 2 e 4.4).

Fertilità

In studi su animali, non è stato dimostrato che il landiololo alteri la fertilità (vedere il paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequentemente osservate e riportate in letteratura durante gli studi clinici (1.569 pazienti) e nella sorveglianza di postmarketing (1.257 pazienti) sono state ipotensione e bradicardia ($\geq 1\%$, $< 10\%$).

Le ADR sono riportate sotto secondo la classificazione per sistemi ed organi e frequenza; molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1 / 1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1 / 10.000$, $< 1 / 1.000$), molto raro ($< 1 / 10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Infezioni e Infestazioni	<i>Non comune:</i> Polmonite <i>Raro:</i> Mediastinite
Patologie del Sistema Emolinfopoietico	<i>Raro:</i> Trombocitopenia, patologia piastrinica
Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione	<i>Non comune:</i> Iponatremia <i>Raro:</i> Iperglicemia
Patologie del Sistema Nervoso	<i>Non comune:</i> Ischemia cerebrale, mal di testa <i>Raro:</i> Infarto cerebrale, accidente cerebrovascolare, convulsioni
Patologie Cardiache	<i>Comune:</i> Bradicardia

	<p><i>Non comune:</i> Arresto cardiaco, arresto sinusale, tachicardia</p> <p><i>Raro:</i> Infarto miocardico, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, sindrome da ridotta gittata cardiaca, blocco atrio-ventricolare, blocco di branca destra, extrasistolia sopraventricolare, extrasistolia ventricolare</p>
Patologie Vascolari	<p><i>Comune:</i> Ipotensione</p> <p><i>Non comune:</i> Ipertensione</p> <p><i>Raro:</i> Shock, vampate di calore</p>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p><i>Non comune:</i> Edema polmonare</p> <p><i>Raro:</i> Asma, sofferenza respiratoria, disturbi respiratori, broncospasmo, dispnea, ipossia</p>
Patologie Gastrointestinali	<p><i>Non comune:</i> Vomito, nausea</p> <p><i>Raro:</i> Disturbi addominali, secrezioni orali, alitosi</p>
Patologie Epatobiliari	<p><i>Non comune:</i> Disturbi del fegato</p> <p><i>Raro:</i> Iperbilirubinemia</p>
Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo	<p><i>Raro:</i> Eritema, sudore freddo</p>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<p><i>Raro:</i> Spasmi muscolari</p>
Patologie Renali e Urinarie	<p><i>Raro:</i> Insufficienza renale, lesione renale acuta, oliguria</p>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p><i>Raro:</i> Febbre, brividi, dolore toracico, dolore al sito di somministrazione</p> <p><i>Non nota:</i> Dolore al sito di applicazione, reazioni al sito di infusione, sensazione di pressione</p>
Esami diagnostici	<p><i>Comune:</i> Diminuzione della pressione sanguigna</p> <p><i>Non comune:</i> Depressione del segmento ST nell'elettrocardiogramma, indice cardiaco anomalo, valori anomali di alanina aminotransferasi (ALT / GPT), valori anomali di aspartato aminotransferasi (AST / GOT), valori anomali di bilirubina nel sangue, valori anomali di globuli bianchi, valori anomali di globuli rossi, valori anomali di emoglobina, valori anomali di ematocrito, valori anomali di conta piastrinica, valori anomali di lattato deidrogenasi nel sangue, valori anomali di urea nel sangue, aumento della creatinina ematica, valori anomali di creatinfosfochinasi nel sangue, valori anomali di proteine totali, valori anomali di albumina nel sangue, valori anomali di sodio nel sangue, valori anomali di potassio nel sangue, valori anomali di colesterolo nel sangue, valori anomali di trigliceridi nel sangue, presenza di proteine nelle urine.</p> <p><i>Raro:</i> Aumento della pressione sanguigna, inversione dell'onda T nell'elettrocardiogramma, prolungato complesso QRS nell'elettrocardiogramma, diminuzione della frequenza cardiaca, aumento della pressione arteriosa polmonare, diminuzione di pO₂, valori anomali di neutrofili, valori anomali di fosfatasi alcalina nel sangue, valori anomali di fosfatasi alcalina leucocitaria, valori anomali di acidi grassi, valori anomali di cloruro nel sangue, presenza di glucosio nelle urine.</p>

c. *Descrizione di reazioni avverse selezionate*

L'ipotensione e la bradicardia (vedere anche il paragrafo 4.2) sono stati gli eventi avversi più comuni osservati nei pazienti trattati con landiololo. In studi clinici controllati, l'ipotensione è stata osservata nel 8,5% dei 948 pazienti trattati con landiololo (contro il 2,1% trattati con placebo, l'8,5% nel gruppo di confronto con il trattamento attivo e del 5,7% che non ha ricevuto alcun trattamento) e nel 8,6% dei 581 pazienti in studi non controllati. La bradicardia è stata osservata nel 2,1% dei 948 pazienti trattati con landiololo in studi clinici controllati (contro lo 0% trattati con placebo, 2,5% nel gruppo di confronto e il 2,4% che non ha ricevuto alcun trattamento) e nello 0,5% dei 581 pazienti in studi non controllati.

Nella sorveglianza postmarketing di landiololo, la frequenza degli eventi avversi di ipotensione e bradicardia è stata dello 0,8% e 0,7%, rispettivamente (su 1.257 pazienti). Tutti i casi di ipotensione e bradicardia relativi al trattamento di landiololo riportati negli studi descritti sopra si sono risolti o si è avuto un miglioramento entro pochi minuti dall'interruzione della somministrazione di landiololo e/o ulteriore trattamento.

Eventi avversi gravi riportati durante gli studi clinici / sorveglianza postmarketing: shock dovuto a eccessiva ipotensione è stato segnalato in uno studio clinico durante il periodo perioperatorio di un paziente con forti emorragie (il caso si è risolto 10 minuti dopo l'interruzione di landiololo, prostaglandine e isoflurano). Arresto cardiaco, blocco AV completo, arresto sinusale, e bradicardia grave sono occorsi principalmente in pazienti anziani o pazienti con ipertensione o malattie cardiache come complicazioni.

Le misure da adottare se questi specifici eventi avversi si verificano, sono descritte nel paragrafo 4.2.

Parametri di laboratorio: variazioni anomale degli esami di laboratorio sono state riportate nel contesto di eventi avversi, ma anche in loro assenza. In studi controllati sono stati segnalati cambiamenti anomali di ALT, AST o bilirubina nel 5% dei pazienti trattati con landiololo (n = 241) e nel 7% del gruppo di controllo (n = 243). In questi studi la frequenza complessiva di cambiamento nei parametri di laboratorio è stata del 8,7% nei pazienti trattati con landiololo e del 13,6% nel gruppo di controllo. I cambiamenti nei valori di laboratorio si sono risolti o ridotti e non sono stati considerati clinicamente rilevanti.

Sono disponibili dati di sicurezza limitati sull'uso di landiololo negli anziani. Devono essere tenute in considerazione carenze nel profilo di sicurezza del landiololo visto che eventi avversi potrebbero anche derivare dalla co-somministrazione di medicinali o dall'anestesia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi i seguenti sintomi: grave ipotensione, grave bradicardia, blocco atrio-ventricolare, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, arresto cardiaco, broncospasmo, insufficienza respiratoria, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni, nausea, vomito, ipoglicemia e iperkalemia.

In caso di sovradosaggio deve essere interrotta la somministrazione di landiololo.

Il tempo necessario per la scomparsa dei sintomi in seguito a sovradosaggio dipenderà dalla quantità di landiololo somministrata. Anche se la riduzione della frequenza cardiaca dovuta al landiololo diminuisce rapidamente dopo la sospensione della somministrazione, questo potrà richiedere un tempo più lungo rispetto ai 30 minuti osservati in caso di interruzione del trattamento di landiololo somministrato a dosi terapeutiche. In base agli effetti clinici osservati, si raccomanda di tenere conto delle seguenti misure generali:

- *Bradicardia*: somministrazione endovenosa di atropina o di un altro medicinale anticolinergico seguita da un beta-1-agonista (dobutamina, etc.). Qualora non sia possibile trattare la bradicardia in misura sufficiente, può essere necessario un pacemaker.

- *Broncospasmo*: somministrazione di beta-2-simpatomimetici nebulizzati. Qualora ciò non fosse sufficiente, potrà essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di beta-2-simpatomimetici o di aminofillina.
- *Ipotensione sintomatica*: somministrazione endovenosa di fluidi e/o farmaci vasopressori.
- *Depressione cardiovascolare o shock cardiogeno*: somministrazione di diuretici (in caso di edema polmonare) o simpaticomimetici. La dose di simpaticomimetici (a seconda dei sintomi: dobutamina, dopamina, noradrenalina, isoprenalina, ecc.) dipenderà dall'effetto terapeutico.

Qualora sia necessario un ulteriore trattamento, sarà possibile somministrare per via endovenosa atropina, farmaci inotropici, ioni di calcio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi

Codice ATC: C07AB14

Meccanismo d'azione / Effetti farmacodinamici

Il landiololo è un antagonista altamente selettivo dei recettori beta-1-adrenergici (la selettività per il blocco del recettore beta-1 è 255 volte superiore a quella per il blocco del recettore beta-2) che inibisce l'effetto cronotropo positivo sviluppato dalle catecolamine, adrenalina e noradrenalina sul cuore, dove sono prevalentemente situati i recettori beta-1. Il landiololo, come gli altri beta-bloccanti, è pensato per ridurre l'attività simpatica, con conseguente riduzione della frequenza cardiaca, diminuzione della frequenza delle depolarizzazioni spontanee da parte dei pacemaker ectopici, rallentando la conduzione e aumentando il periodo refrattario del nodo atrio-ventricolare. In vitro il landiololo non presenta alcuna proprietà stabilizzante di membrana o attività simpaticomimetica intrinseca. In studi preclinici e clinici, il landiololo ha dimostrato di controllare la tachicardia in modo ultra-rapido, con una rapida insorgenza e termine dell'azione; ha mostrato inoltre effetti anti-ischemici e cardioprotettivi.

Efficacia e sicurezza clinica

In base ai dati di studi clinici pubblicati, 991 pazienti con tachicardia sopraventricolare (SVT) perioperatoria o parossistica sono stati trattati con landiololo. L'endpoint di efficacia è stato determinato come riduzione della frequenza cardiaca e / o la conversione a ritmo sinusale nel trattamento della tachicardia sinusale o SVT.

3.039 pazienti sono stati trattati con landiololo per la prevenzione della fibrillazione atriale perioperatoria e per il trattamento o la prevenzione di complicazioni emodinamiche e altre risposte a stimoli specifici relativi a procedure invasive. In questi studi i principali parametri di controllo dell'efficacia sono stati la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna. Nei pazienti trattati con landiololo si è osservato una riduzione della frequenza cardiaca significativa o la prevenzione di picchi di frequenza cardiaca.

Dati di sicurezza sono disponibili da studi clinici effettuati in 1.569 soggetti (vedere il paragrafo 4.8). In studi controllati, eventi avversi sono stati osservati nel 12% dei pazienti trattati con landiololo (contro il 5,8% trattati con placebo, il 20,5% nel gruppo di confronto con il trattamento attivo e il 6,1% che non ha ricevuto alcun trattamento). In studi non controllati, la percentuale di eventi avversi nei pazienti trattati con il landiololo era del 16%. Nella sorveglianza di postmarketing, la percentuale di eventi avversi in 1.257 pazienti trattati con il landiololo durante la SVT peri / post-operatoria (compreso flutter atriale) è stata del 8,0%.

Popolazione pediatrica

L'uso di Landiobloc concentrato non è raccomandato nella popolazione pediatrica (vedere il paragrafo 4.2).

I dati relativi al trattamento di tachicardie sopraventricolari nei bambini con una formulazione differente di landiololo (ovvero polvere per soluzione per infusione) sono limitati e si basano sulla letteratura pubblicata.

In un neonato di 3 mesi, con tachicardia ectopica giunzionale (JET) postoperatoria, un'infusione continua di 4 microgrammi/kg/min di landiololo ha ridotto la frequenza cardiaca ed ha ripristinato il ritmo sinusale.

Quattro pazienti di età compresa tra 14 giorni e 2 anni che hanno sviluppato JET perioperatoria sono stati trattati con landiololo. In tutti i pazienti, la somministrazione di landiololo ad una dose compresa tra 1,0 e 10,0 microgrammi/kg/min ha permesso di raggiungere con successo il controllo della frequenza cardiaca. Non sono stati riscontrati eventi avversi, quali bradicardia, ipotensione o ipoglicemia.

In un'analisi retrospettiva, 12 pazienti di età compresa tra 4 giorni e 5 anni con diagnosi di tachicardia post-operatoria sono stati trattati con landiololo (la dose di mantenimento media è stata di $6,8 \pm 0,9$ microgrammi/kg/min) per la riduzione della frequenza cardiaca o la conversione a ritmo sinusale. La tachicardia è stata convertita a ritmo sinusale nel 70,0% dei casi ed il tempo medio necessario per ottenere una riduzione della frequenza cardiaca è stato di $2,3 \pm 0,5$ ore. Bradicardia è stata osservata in un paziente trattato con landiololo alla dose di 10 microgrammi/kg/min.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani, la concentrazione plasmatica media di landiololo (al picco) dopo una singola somministrazione in bolo di 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg o 0,3 mg/kg in 15, 30 e 45 secondi era rispettivamente di 316 ng/ml, 847 ng/ml e 1.269 ng/ml.

Date le caratteristiche molecolari di landiololo (basso peso molecolare di circa 0,5 kDa e bassa capacità di legarsi alle proteine) non è previsto alcun riassorbimento significativo da parte dei trasportatori dell'assorbimento renale OAT1, OAT3 o OCT2.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di landiololo era 0,3 l/kg - 0,4 l/kg dopo singola somministrazione in bolo di 100 - 300 microgrammi/kg o, in stato stazionario durante un'infusione di landiololo, di 20 - 80 microgrammi/kg/min.

Il landiololo ha una bassa capacità di legarsi alle proteine (<10%) e questa è dose-dipendente.

Biotrasformazione

Il landiololo viene metabolizzato attraverso l'idrolisi del gruppo estereo presente nella molecola. I dati in vitro e in vivo suggeriscono che il landiololo è metabolizzato principalmente nel plasma da pseudocolinesterasi e carbossilesterasi. L'idrolisi porta alla formazione di un chetale (componente alcolico) che è ulteriormente scisso in glicerolo, acetone e una sostanza contenente acido carbossilico (metabolita M1). Questo subisce successivamente una beta-ossidazione con formazione del metabolita M2 (un acido benzoico sostituito). L'attività bloccante dei recettori beta-1-adrenergici da parte dei metaboliti del landiololo, M1 e M2, è 1/200 volte inferiore rispetto al composto di origine, indicando un effetto trascurabile sulla farmacodinamica, alla dose massima raccomandata di landiololo.

Durante studi in vitro né il landiololo né i suoi metaboliti M1 e M2 hanno mostrato effetti inibitori sull'attività metabolica dei diversi enzimi appartenenti alla famiglia del citocromo P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4).

Nei ratti, il contenuto del citocromo P450 non è stato influenzato dopo ripetuta somministrazione endovenosa di landiololo. Non ci sono dati disponibili su un potenziale effetto di induzione o di inibizione tempo dipendente del CYP P450 da parte del landiololo o dei suoi metaboliti.

Eliminazione

Nell'uomo il landiololo è principalmente escreto nelle urine. Dopo la somministrazione endovenosa circa il 75% della dose somministrata viene escreta entro 4 ore (54,4% come metabolita M1 e 11,5% come metabolita M2). La percentuale di escrezione urinaria del landiololo e dei suoi principali metaboliti M1 e M2 è maggiore del 99% entro 24 ore.

La clearance totale del landiololo dopo una singola somministrazione in bolo a volontari sani di 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg o 0,3 mg/kg era rispettivamente di 66,1 ml/kg/min, 57,3 ml/kg/min, e 54,1 ml/kg/min.

L'emivita di eliminazione del landiololo dopo una singola somministrazione in bolo di 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg o 0,3 mg/kg era 3,20 - 3,63 minuti.

Linearità / non-linearità

A tutti i dosaggi raccomandati, il landiololo ha mostrato una relazione lineare tra la concentrazione plasmatica e la dose somministrata.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Gli effetti della funzionalità epatica sulla farmacocinetica del landiololo sono stati studiati in sei pazienti con lieve o moderata compromissione epatica (cinque pazienti di classe Child-Pugh A, un paziente di classe Child-Pugh B, livello medio delle colinesterasi plasmatiche - 62%) e sei volontari sani. I pazienti con compromissione epatica hanno mostrato una riduzione del volume di distribuzione del landiololo e un aumento dei livelli plasmatici di landiololo del 40%. L'emivita e l'eliminazione del farmaco non sono risultate diverse da quelle degli adulti sani.

Compromissione renale

La farmacocinetica in pazienti con compromissione renale non è stata valutata.

Popolazione caucasica e asiatica

Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica del landiololo tra la popolazione caucasica e quella giapponese.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. In studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo, il landiololo non ha compromesso la fertilità in ratti e non ha influenzato negativamente lo sviluppo embrionofetale fino a dosi tossiche per la madre. In uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale nei ratti, una diminuzione del peso corporeo ed una ridotta sopravvivenza a 4 giorni dopo la nascita sono state osservate nei cuccioli di generazione F1 in seguito a somministrazione di dosi tossiche per la madre. Questo effetto è probabilmente clinicamente non rilevante, in quanto si è verificato in seguito a somministrazione ripetuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropil betadex

Macrogol 300

Etanolo 96%

Cloruro di sodio

Cloruro di potassio

Disodio fosfato anidro

Potassio fosfato monobasico

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri [medicinali ad eccezione](#) di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso, dopo la diluizione, è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Non congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per la conservazione del prodotto diluito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro incolore (Tipo 1) da 3 ml.

Confezione da cinque fiale per scatola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Landiobloc concentrato non deve essere somministrato senza diluizione.

Solo per uso singolo.

Istruzioni per l'uso

Preparare una soluzione di 2 mg/ml diluendo 2 ml del concentrato con 8 ml di una delle seguenti soluzioni:

- Soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)
- Soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%)
- Soluzione di Ringer
- Soluzione di Ringer lattato

Informazioni su pH e osmolalità delle soluzioni di landiololo pronte per la somministrazione:

Landiololo cloridrato 20 mg/2 ml concentrato diluito con	pH	Osmolalità [Osm/kg]
	Soluzione diluita (senza particelle visibili)	
Soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%)	6,3	1,896
Soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%)	6,4	1,918
Soluzione di Ringer	6,3	1,799
Soluzione di Ringer lattato	6,4	1,802

Le soluzioni diluite devono essere esaminate visivamente per particelle visibili e scolorimento. Solo le soluzioni limpide ed incolore devono essere utilizzate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AMOMED PHARMA GMBH- Storchengasse 1, 1150 Vienna (Austria)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044274037 - "20 mg/2 ml concentrato per soluzione iniettabile" 5 fiale in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco