

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rapibloc 300 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Landiololhydrochlorid entsprechend 280 mg Landiolol. Nach Rekonstitution (siehe Abschnitt 6.6) enthalten 1 ml 6 mg Landiololhydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.  
Weißes bis nahezu weißes Pulver

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Landiolol ist angezeigt bei Erwachsenen für:

- Supraventrikuläre Tachykardie und wenn eine schnelle Kontrolle der Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern perioperativ, postoperativ oder unter anderen Bedingungen erwünscht ist und eine kurzdauernde Kontrolle der Kammerfrequenz mit einer kurzwirksamen Substanz angebracht ist.
- Nicht-kompensatorische Sinustachykardie, wenn nach dem Urteil des Arztes die hohe Herzfrequenz eine besondere Intervention erfordert.

Landiolol eignet sich nicht zur Behandlung von chronischen Erkrankungen.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### Dosierung

Landiolol ist für die intravenöse Verabreichung in einer überwachten Umgebung bestimmt. Nur gut qualifiziertes medizinisches Fachpersonal darf Landiolol verabreichen. Die Dosierung von Landiolol muss individuell eingestellt werden.

Die Infusion wird in der Regel mit einer Infusionsrate von 10 – 40 Mikrogramm/kg/min begonnen; dabei stellt sich die herzfrequenzsenkende Wirkung innerhalb von 10 – 20 Minuten ein.

Wenn ein rasches (innerhalb von 2 bis 4 Minuten) Eintreten der herzfrequenzsenkenden Wirkung erwünscht ist, kann optional die Gabe einer Einleitungs-dosis von 100 Mikrogramm/kg/min über 1 Minute in Betracht gezogen werden, mit anschließender kontinuierlicher intravenöser Infusion von 10 – 40 Mikrogramm/kg/min.

Bei Patienten mit kardialer Dysfunktion und septischem Schock sollten niedrigere Startdosen verwendet werden. Anweisungen zur Dosierung werden unter „Spezielle Patientengruppen“ und im integrierten Dosierungsschema gegeben.

*Maximaldosis:* Die Erhaltungsdosis kann für einen begrenzten Zeitraum (siehe Abschnitt 5.2) auf 80 Mikrogramm/kg/min gesteigert werden, wenn der kardiovaskuläre Status des Patienten eine derartige Dosiserhöhung erfordert und erlaubt und die Tageshöchstdosis nicht überschritten wird.

Die empfohlene Tageshöchstdosis von Landiololhydrochlorid beträgt 57,6 mg/kg/Tag (Infusion von 40 Mikrogramm/kg/min für 24 Stunden).

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Landiolol-Infusionsdauern von mehr als 24 Stunden für Dosen > 10 Mikrogramm/kg/min.

Umrechnungsformel für die kontinuierliche intravenöse Infusion: Mikrogramm/kg/min in ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

$$\text{Zieldosis (Mikrogramm/kg/min)} \times \text{Körpergewicht (kg)} / 100 = \text{Infusionsrate (ml/h)}$$

Umrechnungstabelle (Beispiel):

kg	1	2	5	10	20	30	40	
Körpergewicht	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

Optionale Bolusgabe bei hämodynamisch stabilen Patienten:

Umrechnungsformel von 100 Mikrogramm/kg/min in ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml):

Infusionsrate (ml/h) der Einleitungsdosis über 1 Minute = Körpergewicht (kg)

(Beispiel: Infusionsrate der Einleitungsdosis über 1 Minute bei einem 70 kg schweren Patienten = 70 ml/h)

Wenn Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8), muss die Landiolol-Dosis reduziert oder die Infusion abgebrochen werden und die Patienten müssen bei Bedarf entsprechend medizinisch behandelt werden. Bei Hypotonie oder Bradykardie kann die Verabreichung von Landiolol mit einer niedrigeren Dosis wieder begonnen werden, nachdem der Blutdruck oder der Puls wieder einen annehmbaren Wert aufweist. Bei Patienten mit einem niedrigen systolischen Blutdruck muss beim Anpassen der Dosis und während der Erhaltungsinfusion besonders aufgepasst werden.

*Übergang zu einem alternativen Arzneimittel:* Nach Erreichung einer angemessenen Kontrolle des Pulses und eines stabilen klinischen Status, kann der Übergang zu einem alternativen Arzneimittel erfolgen (wie zum Beispiel orale Antiarrhythmika).

Wenn Landiolol durch alternative Arzneimittel ersetzt wird, muss der Arzt die Kennzeichnung und Dosierung des alternativen Arzneimittels genau berücksichtigen. Wenn der Umstieg auf ein alternatives Arzneimittel erfolgt, kann die Dosierung von Landiolol wie folgt reduziert werden:

- Innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichen der ersten Dosis des alternativen Arzneimittels muss die Infusionsgeschwindigkeit von Landiolol um die Hälfte (50%) reduziert werden.
- Nach Verabreichung der zweiten Dosis des alternativen Arzneimittels muss die Reaktion des Patienten überwacht werden und wenn eine ausreichende Kontrolle über mindestens eine Stunde aufrecht erhalten wird, kann die Landiolol-Infusion beendet werden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Daten über die Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). Eine vorsichtige Dosierung beginnend mit einer niedrigeren Dosis wird bei Patienten mit allen Ausprägungen einer Leberfunktionsstörung empfohlen.

#### *Kardiale Dysfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF  $< 40$  %, CI  $< 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>, NYHA-Klasse 3-4) z. B. nach Herzoperationen, bei Ischämie oder in septischen Zuständen, wurden zur Kontrolle der Herzfrequenz niedrigere Dosen verwendet, die beginnend mit 1 Mikrogramm/kg/min unter engmaschiger Blutdruckkontrolle schrittweise bis auf 10 Mikrogramm/kg/min erhöht wurden. Weitere Dosiserhöhungen können, unter engmaschiger Überwachung der Hämodynamik, in Betracht gezogen werden, wenn der kardiovaskuläre Status des Patienten diese erfordert und toleriert.

#### *Septischer Schock*

Bei Patienten mit septischem Schock wurden niedrigere Dosen von 1 Mikrogramm/kg/min bis zu einem Maximum von 40 Mikrogramm/kg/min verwendet, um eine Kontrolle der Herzfrequenz zu erreichen. Die Dosis wurde in Schritten von 1 Mikrogramm/kg/min mit einem Mindestdosisintervall von 20 Minuten unter genauer Blutdrucküberwachung erhöht

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Landiolol bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### Art der Anwendung

Rapibloc muss vor der Verabreichung rekonstituiert (Anweisungen siehe Abschnitt 6.6) und sofort nach dem Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.3).

Rapibloc darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Landiolol muss intravenös über einen zentralen oder einen peripheren Zugang verabreicht werden und soll nicht durch den gleichen intravenösen Zugang wie andere Arzneimittel (siehe Abschnitt 6.6) verabreicht werden.

Abweichend von anderen Betablockern trat bei Landiolol bei einer abrupten Beendigung nach 24 h kontinuierlicher Infusion keine Entwöhnungs-Tachykardie auf. Die Patienten müssen dennoch engmaschig überwacht werden, wenn die Verabreichung von Landiolol eingestellt wird.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Bradykardie (weniger als 50 Schläge pro Minute)
- Sinusknotensyndrom
- Schwere Störungen der atrioventrikulären (AV) - Knotenleitung (ohne Herzschrittmacher): AV-Block 2. oder 3. Grades
- Kardiogener Schock
- Schwere Hypotonie
- Dekompensierte Herzinsuffizienz, sofern sie als nicht mit der Arrhythmie zusammenhängend betrachtet wird
- Pulmonale Hypertonie
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Akuter Asthmaanfall
- Schwere, unkorrigierbare metabolische Azidose

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rapibloc muss vor der Anwendung rekonstituiert und sofort nach dem Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitt 6).

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Hypotonie, die durch Dosisreduzierung oder Behandlungsabbruch schnell reversibel ist.

#### *Überwachung*

Es wird empfohlen, bei allen Patienten, die mit Landiolol behandelt werden, den Blutdruck und das EKG kontinuierlich zu überwachen.

#### *Syndrom vor der Untersuchung*

Betablocker müssen bei Patienten mit vorzeitigem Erregungssyndrom in Kombination mit Vorhofflimmern vermieden werden. Bei diesen Patienten kann eine Betablockade des atrioventrikulären Knotens die Leitung über die akzessorische Bahn verstärken und eine ventrikuläre Fibrillation herbeiführen.

#### *Kardialer Block ersten Grades*

Wegen der negativen Auswirkungen auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit dürfen Betablocker bei Patienten mit kardialen Block ersten Grades nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

#### *Prinzmetal-Angina*

Betablocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina (vasospastische Angina) die Anzahl und Dauer von anginösen Anfällen aufgrund einer ungehinderten alpha-Rezeptoren-vermittelten Vasokonstriktion der Koronararterien erhöhen. Nicht-selektive Betablocker dürfen bei diesen Patienten überhaupt nicht und Beta-1-selektive Blocker nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

#### *Herzinsuffizienz und hämodynamisch instabile Patienten*

Bei Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien darf Landiolol zur Kontrolle der ventrikulären Funktion nur mit Sorgfalt angewendet werden, wenn es sich um einen Patienten mit (vorbestehender) Herzinsuffizienz handelt oder wenn der Patient hämodynamisch instabil ist oder andere Arzneimittel einnimmt, die einen oder alle der folgenden Parameter herabsetzen: peripherer Widerstand, Myokardfüllung, myokardiale Kontraktilität oder elektrische Reizübertragung im Myokard. Die Vorteile einer potenziellen Frequenzkontrolle sollten gegen das Risiko einer weiteren Verschlechterung der myokardialen Kontraktilität abgewogen werden. Beim ersten Anzeichen oder Symptom einer weiteren Verschlimmerung sollte die Dosis nicht erhöht werden, und im Bedarfsfall muss die Therapie mit Landiolol abgebrochen werden und die Patienten müssen entsprechende medizinische Betreuung erhalten.

#### *Gleichzeitige Verabreichung*

Eine gleichzeitige Verabreichung von Landiolol mit Verapamil oder Diltiazem wird bei Patienten mit atrioventrikulären Leitungsabnormalitäten nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5)

#### *Diabetes-Patienten*

Landiolol darf bei Diabetes oder bei Hypoglykämie nur mit Vorsicht angewendet werden. Eine Hypoglykämie ist bei weniger kardioselektiven Betablockern stärker ausgeprägt. Betablocker können die prodromalen Symptome einer Hypoglykämie, wie z. B. Tachykardie, überdecken. Etwaige Benommenheit und Schweißausbrüche können davon unbeeinflusst bleiben.

Der Hauptmetabolit von Landiolol (M1) wird durch die Nieren ausgeschieden und sammelt sich bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich an. Auch wenn der Landiolol-Metabolit (M1) sogar bei Dosen, die 200 Mal höher sind als die des Ausgangsmedikaments, keine Betablocker-Aktivität aufweist, muss Landiolol bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion mit Vorsicht verwendet werden.

Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigen, dass bei der Verabreichung von Landiolol an Patienten, die sich einer Nierenersatztherapie unterziehen, keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind.

#### *Phäochromozytom*

Landiolol muss bei Patienten mit Phäochromozytom mit Vorsicht und nur nach Vorbehandlung mit Alpha-Rezeptor-Blockern verwendet werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

#### *Bronchospastische Erkrankung*

Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen sollten im Allgemeinen keine Betablocker erhalten. Wegen seiner hohen relativen Beta-1-Selektivität und Titrierbarkeit kann Landiolol bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Landiolol muss sorgfältig eingestellt werden, um die niedrigste wirksame Dosis zu erhalten. Bei Bronchospasmen die Infusion sofort abbrechen und ggf. einen Beta-2-Agonisten verabreichen. Wenn der Patient bereits ein Beta-2-Sympathomimetikum anwendet, muss dieses ggf. neu dosiert werden.

#### *Periphere Durchblutungsstörungen*

Bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (Raynaud-Krankheit oder -Syndrom, Claudicatio intermittens) dürfen Betablocker nur mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden, da eine Verschlechterung auftreten kann.

Betablocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen sowie den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Patienten, die Betablocker anwenden, reagieren möglicherweise nicht auf die üblichen Dosen Epinephrin, die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### *Calciumantagonisten*

Calciumantagonisten wie z. B. Dihydropyridin Derivate (z. B. Nifedipin) können das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine gleichzeitige Behandlung mit Betablockern zu einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz führen. Es wird empfohlen Landiolol vorsichtig zu titrieren und die Hämodynamik sorgfältig zu überwachen.

##### *Antiarrhythmika*

Die Gabe von Landiolol muss mit Vorsicht eingestellt werden, wenn es gleichzeitig mit Verapamil, Diltiazem, Antiarrhythmika der Klasse I, Amiodaron oder Digitalispräparaten verwendet wird, da es bei der gleichzeitigen Verabreichung zu einer übermäßigen Suppression der Herzfunktion und/oder atrioventrikulären Leitungsabnormalitäten kommen kann.

Landiolol soll nicht gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem bei Patienten mit atrioventrikulären Leitungsabnormalitäten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Antidiabetika*

Die gleichzeitige Gabe von Landiolol und Insulin oder oralen Antidiabetika kann die blutzuckersenkende Wirkung beeinflussen. Es sollte auf die Blutzuckerwerte geachtet werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden, da eine beta-adrenerge Blockade Anzeichen einer Hypoglykämie wie zum Beispiel eine Tachykardie verschleiern kann.

##### *Während einer Anästhesie verwendete Arzneimittel*

Eine fortgesetzte Anwendung des Betablockers während der Induktion einer Narkose, der Intubation und Beendigung einer Narkose verringert das Risiko einer Arrhythmie. Wenn der intravaskuläre Volumenstatus des Patienten unsicher ist oder wenn antihypertensive Arzneimittel (inklusive anderer Betablocker) gleichzeitig mit Landiolol verabreicht werden, kann eine Reflertachykardie abgemildert werden und das Risiko einer Hypotonie steigen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Inhalationsanästhetika kann durch Landiolol verstärkt werden. Die Dosierung der Medikation sollte entsprechend angepasst werden, um die gewünschte Hämodynamik aufrechtzuerhalten.

Die Verabreichung von Landiolol muss mit Vorsicht titriert werden, wenn es zusammen mit Anästhetika mit herzfrequenzsenkender Wirkung, Esterasesubstraten (z. B. Suxamethoniumchlorid) oder Cholinesterasehemmern (z. B. Neostigmin) verwendet wird, da es durch die gleichzeitige Verabreichung zu einer Verstärkung der herzfrequenzsenkenden Wirkung oder einer Verlängerung der Wirkungsdauer von Landiolol kommen kann. Bei einer *in vitro* Studie an menschlichem Plasma wurde herausgefunden, dass es durch die gleichzeitige Verabreichung von Suxamethonium zu einer Erhöhung der maximalen Blutkonzentration von Landiololhydrochlorid um circa 20% kommen könnte. Die antagonistische

Hemmung kann auch zu einer Verlängerung der Dauer einer durch Suxamethoniumchlorid induzierten neuromuskulären Blockade führen.

#### *Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)*

NSAIDs können die blutdrucksenkenden Wirkungen von Betablockern verringern.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Floctafenin und Betablockern ist besondere Vorsicht erforderlich.

#### *Medikamente mit blutdrucksenkender Wirkung (einschließlich Antidepressiva, Antipsychotika usw.)*

Die gleichzeitige Gabe von Landiolol mit trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen sowie Antihypertensiva kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Die Verabreichung von Landiolol muss vorsichtig eingestellt werden, um eine unerwartete Hypotonie zu verhindern. Bei der Anwendung von Amisulprid ist besondere Vorsicht geboten.

Die Kombination von Landiolol mit Ganglienblockern kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken.

#### *Sympathomimetika*

Den Auswirkungen von Landiolol kann entgegengewirkt werden, wenn es gleichzeitig mit Sympathomimetika mit beta-adrenerger Agonistenaktivität verabreicht wird. Die Dosis jedes Wirkstoffs muss möglicherweise je nach Reaktion des Patienten angepasst werden oder die Verwendung alternativer Therapeutika muss in Betracht gezogen werden.

#### *Katecholamin-depletierende Mittel*

Wirkstoffe, die zu einer Katecholamindepletion führen, oder Antisympathomotonika (z. B. Reserpin, Clonidin, Dexmedetomidin) haben möglicherweise eine additive Wirkung, wenn sie gleichzeitig mit Landiolol verabreicht werden. Patienten, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden, sollten engmaschig auf Anzeichen von Hypotonie oder ausgeprägter Bradykardie überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonidin und Betablockern ist das Risiko einer Rebound-Hypertonie erhöht. Nach der Verabreichung von Landiolol wurde zwar über 24 Stunden kein Rebound-Hypertonie-Effekt beobachtet, doch kann ein derartiger Effekt nicht ausgeschlossen werden, wenn Landiolol in Kombination mit Clonidin verwendet wird.

#### *Heparin*

Wenn Heparin während einer Landiolol-Infusion bei Patienten, die sich einer Herzkranzgefäßoperation unterzogen, intravenös verabreicht wurde, kam es zu einem Absinken des Landiolol-Plasmaspiegels um 50% in Verbindung mit einer durch Heparin induzierten Senkung des Blutdrucks und einer Verlängerung der Landiolol-Zirkulationszeit. Die Herzfrequenz änderte sich in dieser Situation nicht.

#### *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln*

Durch andere Arzneimittel verursachte anaphylaktische Reaktionen können bei Patienten, die Betablocker nehmen, stärker ausgeprägt sein. Es kann sein, dass diese Patienten gegen die Behandlung mit Epinephrin in der normalen Dosis resistent sind, aber eine intravenöse Injektion von Glucagon ist wirkungsvoll (siehe auch Abschnitt 4.4).

Das Wechselwirkungspotential der Landiolol-Metaboliten M1 und M2 mit gleichzeitig verwendeten Arzneimitteln ist nicht bekannt. Die pharmakodynamischen Auswirkungen der Abbauprodukte werden als nicht klinisch relevant eingestuft (siehe Abschnitt 5.2).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Landiolol zur Anwendung bei Schwangeren vor. In der einzigen placebokontrollierten klinischen Studie an 32 Patientinnen, die für eine Kaiserschnittentbindung vorgesehen waren, dämpften 200 Mikrogramm/kg Landiolol, das zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung verabreicht wurde, die durch die Trachealintubation verursachte hämodynamische Reaktion. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet. Bei den fötalen Apgar-Scores nach 1 und 5 Minuten wurden keine Unterschiede zwischen mit Landiolol behandelten und unbehandelten Patientinnen festgestellt. Aufgrund seiner hohen Beta-1-Selektivität hatte Landiolol keinen Einfluss auf die Gebärmutterkontraktionen. Tierstudien weisen nicht auf klinisch relevante Effekte in Hinblick auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Verwendung von Landiolol in der Schwangerschaft besser vermieden werden.

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Betablockern sollten in einer späten Phase der Schwangerschaft Nebenwirkungen auf den Fötus oder das Neugeborene (insbesondere Hypoglykämie, Hypotonie und Bradykardie) berücksichtigt werden. Falls eine Behandlung mit Landiolol als notwendig erachtet wird, sollte der uteroplazentare Blutfluss und das fetale Wachstum überwacht werden. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Landiolol oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Verfügbare pharmakokinetische Daten bei Tieren haben eine Exkretion von Landiolol in die Milch gezeigt. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob mit dem Stillen aufgehört werden oder die Landiololtherapie abgebrochen/unterlassen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden müssen.

##### Fertilität

Es wurde bei Landiolol bei Tierstudien keine Veränderung bei der Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### *a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in der veröffentlichten Literatur für klinische Studien (2.382 Patienten) und Postmarketing-Behandlungsergebnisstudien/Anwendungsbefragungen (1.257 Patienten) für Landiolol waren Hypotonie und Bradykardie ( $\geq 1$  bis  $< 10$  %).

Nebenwirkungen werden untenstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gelistet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

*b. Zusammenfassung der Nebenwirkungen in Tabellenform*

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>gelegentlich:</i> Pneumonie* <i>selten:</i> Mediastinitis*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>gelegentlich:</i> Thrombozytopenie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>gelegentlich:</i> Hyponaträmie* <i>selten:</i> Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	<i>gelegentlich:</i> Zerebrale Ischämie*, Kopfschmerzen <i>selten:</i> Hirninfarkt, Schlaganfall, Krampfanfall
Herzerkrankungen	<i>häufig:</i> Bradykardie <i>gelegentlich:</i> Vorhofflimmern, Herzstillstand*, Sinusarrest, Tachykardie* <i>selten:</i> Myokardinfarkt*, ventrikuläre Tachykardie*, Low-cardiac-output-Syndrom*, Atrioventrikularblock*, Rechtsschenkelblock*, supraventrikuläre Extrasystole, ventrikuläre Extrasystole
Gefäßerkrankungen	<i>häufig:</i> Hypotonie <i>gelegentlich:</i> Hypertonie* <i>selten:</i> Schock*, Hitzewallungen*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>gelegentlich:</i> Lungenödem <i>selten:</i> Asthma*, Atemnot*, Atemwegserkrankung*, Bronchospasmus, Dyspnö*, Hypoxie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>gelegentlich:</i> Erbrechen, Übelkeit <i>selten:</i> Abdominalbeschwerden, Absonderung im Mund, Mundgeruch
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>gelegentlich:</i> Lebererkrankungen*, Hyperbilirubinämie* Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>selten:</i> Erythem, kalter Schweiß*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>selten:</i> Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>selten:</i> Niereninsuffizienz*, akutes Nierenversagen, Oligurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>selten:</i> Fieber*, Schüttelfrost*, Beklemmungen in der Brust*, Schmerzen an der Verabreichungsstelle <i>nicht bekannt:</i> Schmerzen an der Anwendungsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Druckgefühl
Untersuchungen	<i>häufig:</i> Niedrigerer Blutdruck <i>gelegentlich:</i> Alanin-Aminotransferase (ALT /GPT) abnormal*, Aspartat-Aminotransferase (AST /GOT) abnormal*, erhöhte Transferase, Erythrozytenzahl abnormal*, Hämoglobin abnormal*, Hämatokrit abnormal*, Thrombozytenzahl abnormal, Laktatdehydrogenase im Blut abnormal, Harnstoff im Blut abnormal*, Kreatinin im Blut

	erhöht*, Kreatinphosphokinase im Blut abnormal*, Gesamtprotein abnormal, Albumin im Blut abnormal, Kalium im Blut abnormal*, Cholesterin im Blut abnormal, , Leukozytenzahl abnormal* <i>selten:</i> Erhöhter Blutdruck, Elektrokardiogramm ST- Strecken-Senkung, Elektrokardiogramm T- Welleninversion*, Elektrokardiogramm: verlängerte Dauer des Kammerkomplexes, Pulmonalarteriendruck erhöht*, PO <sub>2</sub> vermindert*, Zahl der Neutrophilen abnormal, alkalische Phosphatase im Blut abnormal*, alkalische Leukozytenphosphatase abnormal, freie Fettsäuren abnormal, Chlorid im Blut abnormal, Glukose im Urin*, Triglyceride im Blut abnormal*, Eiweiß im Urin vorhanden*
--	---

*\*Die Häufigkeit beruht auf einer gepoolten Analyse von 42 Studien (d. h. placebo-, wirkstoff-, nicht behandlungskontrollierte sowie unkontrollierte Studien), in denen 2.264 Patienten mit Landiolol behandelt wurden.*

#### *c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Bei Postmarketing-Behandlungsergebnisstudien/ Anwendungsbefragungen mit Landiolol betrug die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bei Hypotonie und Bradykardie 0,8% bzw. 0,7% (von 1.257 Patienten). Alle Hypotonie- und Bradykardie-Fälle im Zusammenhang mit der Landiolol-Behandlung bei den beschriebenen Studien verschwanden oder verbesserten sich ohne jegliche Maßnahme oder innerhalb von Minuten nach dem Beenden der Behandlung mit Landiolol und/oder zusätzlicher Behandlung.

#### Schwerwiegende Nebenwirkungen gestützt auf klinische Studien/Postmarketing-Anwendungsuntersuchungen:

Schock aufgrund zu starker Hypotonie wurde bei einem Patienten mit starken Blutungen in einer klinischen Studie perioperativ beobachtet (das Problem verschwand 10 Minuten nach dem Stoppen der Behandlung mit Landiolol, Prostaglandin und Isofluran). Herzstillstand, kompletter AV-Block, Sinusarrest und schwere Bradykardie wurden in klinischen Studien und Post-Marketing Überwachung für die Landiolol Behandlung berichtet und traten hauptsächlich bei älteren Patienten oder Patienten mit Hypertonie oder Herzerkrankungen als Komplikationen auf.

Maßnahmen, die beim Auftreten dieser speziellen unerwünschten Wirkungen zu ergreifen sind, sind in Abschnitt 4.2 beschrieben.

#### *d. Andere spezielle Populationen*

In der LANDI-SEP-Studie traten bei Patienten mit Sepsis im Zusammenhang mit Landiolol folgende unerwünschte Ereignisse auf: Hypotonie (5 Ereignisse bei 5/98 [5,1 %] Patienten), Bradykardie (3 Ereignisse bei 2/98 [2,0 %] Patienten) oder verringerte Herzfrequenz (1 Ereignis bei 1/98 [1,0 %] Patienten), kardiale Dysfunktion (1 Ereignis bei 1/98 [1,0%] Patienten), Syndrom der niedrigen Herzleistung (1 Ereignis bei 1/98 [1,0%] Patienten), erhöhte Leberenzyme (1 Ereignis bei 1/98 [1,0%] Patienten), erhöhte Milchsäure im Blut (1 Ereignis bei 1/98 [1,0%] Patienten) und Polyurie (1 Ereignis bei 1/98 [1,0%] Patienten).

Es gibt nur begrenzt sicherheitsbezogene Daten über die Verwendung von Landiolol bei älteren Personen. Unsicherheiten bezüglich des Sicherheitsprofils von Landiolol sind zu berücksichtigen, da Nebenwirkungen auch die Folge einer gleichzeitigen Verabreichung anderer Arzneimittel oder der Anästhesie sein könnten.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Bei einer Überdosierung können folgende Symptome auftreten: Schwere Hypotonie, schwere Bradykardie, AV Block, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Herzstillstand, Bronchospasmus, respiratorische Insuffizienz, Bewusstseinsverlust bis hin zum Koma, Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Hypoglykämie und Hyperkaliämie.

Im Falle einer Überdosierung darf kein weiteres Landiolol verabreicht werden.

Wie lange es dauert, bis die Symptome einer Überdosierung abklingen, hängt von der verabreichten Landiolol Menge ab. Auch wenn die die Herzfrequenz senkende Wirkung von Landiolol nach dem Ende der Verabreichung rasch abnimmt, kann es länger als die bei Absetzung mit therapeutischen Dosen beobachteten 30 Minuten dauern.

Künstliche Beatmung kann notwendig sein. Auf der Grundlage der beobachteten klinischen Effekte sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen in Betracht gezogen werden:

- *Bradykardie*: Atropin oder ein anderes Anticholinergikum i.v. verabreichen und dann ein Beta-1-Stimulans (Dobutamin, etc.). Wenn die Bradykardie nicht ausreichend behandelt werden kann, ist möglicherweise ein Herzschrittmacher erforderlich.
- *Bronchospasmus*: Vernebelte Beta-2-Sympathomimetika verabreichen. Falls dies nicht ausreicht, können intravenöse Beta-2-Sympathomimetika oder Aminophyllin in Erwägung gezogen werden.
- *Symptomatische Hypotonie*: Flüssigkeiten und/oder blutdrucksteigernde Arzneimittel intravenös verabreichen.
- *Herz-Kreislauf-Depression oder kardiogener Schock*: Diuretika (im Falle eines Lungenödems) oder Sympathomimetika können verabreicht werden. Die Dosis der Sympathomimetika (in Abhängigkeit von der Symptomatik: Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin etc.) richtet sich nach dem Therapieeffekt. Sollte eine weitere Behandlung notwendig sein, können folgende Arzneimittel intravenös verabreicht werden: Atropin, positiv inotrop wirkende Arzneimittel, Kalziumionen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv  
ATC-Code: C07AB14

#### Wirkmechanismus/ Pharmakodynamische Wirkungen

Landiolol ist ein hoch selektiver Beta-1-Adrenorezeptor-Antagonist (die Selektivität für die Beta-1-Rezeptorblockade ist 255 mal höher als für die Beta-2-Rezeptorblockade), der die positiv chronotropen Wirkungen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin auf das Herz hemmt, wo

die Beta-1-Rezeptoren überwiegend lokalisiert sind. Man geht davon aus, dass Landiolol wie andere Betablocker die Sympathikuswirkung reduziert, was zu einer Verringerung der Herzfrequenz, einer Verringerung der spontanen Stimulation durch ektopische Schrittmacher, einer Verlangsamung der Leitung und einer Verlängerung der Refraktärphase des AV-Knotens führt. In klinischen Studien wurde eine Tachykardie mit Landiolol mit ultraschneller Wirkung, mit einem schnellen Eintreten und Abklingen der Wirkung, beherrscht und es zeigte außerdem eine antiischämische und kardioprotektive Wirkung.

#### Klinische Wirksamkeit

Auf Grundlage der Daten aus 21 veröffentlichten klinischen Studien wurden 1.369 Patienten mit perioperativer oder paroxysmaler supraventrikulärer Tachyarrhythmie (SVT) mit Landiolol behandelt. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde als Verringerung der Herzfrequenz und/oder Rückkehr zum Sinusrhythmus bei der Behandlung einer Sinustachykardie oder SVT bestimmt. Für die Prävention eines perioperativen Vorhofflimmerns und für die Behandlung oder Prävention nachteiliger hämodynamischer und anderer Reaktionen auf bestimmte Stimuli im Zusammenhang mit invasiven Eingriffen wurden 3.039 Patienten mit Landiolol behandelt. Die Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck waren die wichtigsten Wirksamkeitsparameter bei diesen Studien. Bei mit Landiolol behandelten Patienten wurde eine signifikante Verringerung der Herzfrequenz oder eine Prävention eines plötzlichen Anstiegs der Herzfrequenz beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rapibloc eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung oder Prävention von supraventrikulären Arrhythmien gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Daten über die Behandlung einer supraventrikulären Tachyarrhythmie bei Kindern sind nur begrenzt vorhanden und sie beruhen auf der veröffentlichten Literatur. Eine kontinuierliche Infusion von 4 Mikrogramm/kg KG/min. von Landiolol senkte bei einem 3 Monate alten Kind mit postoperativer junctionaler ektopter Tachykardie (JET) die Herzfrequenz und sorgte für die Rückkehr zum normalen Sinusrhythmus.

Vier Patienten im Alter zwischen 14 Tagen und 2 Jahren, die eine perioperative JET entwickelten, wurden mit Landiolol behandelt. Bei allen Patienten wurde bei einer Landiolol-Verabreichung in Dosen von 1,0 bis 10,0 Mikrogramm/kg KG/min. eine erfolgreiche Kontrolle der Herzfrequenz erzielt. Es traten keine Nebenwirkungen wie Bradykardie, Hypotonie oder Hypoglykämie auf.

Bei einer retrospektiven Analyse wurden 12 Patienten im Alter zwischen 4 Tagen und 9 Jahren mit diagnostizierter postoperativer Tachyarrhythmie mit Landiolol behandelt (die mittlere Erhaltungsdosis betrug  $6,8 \pm 0,9$  Mikrogramm/kg KG/min.), um die Herzfrequenz zu senken oder die Rückkehr zum Sinusrhythmus zu bewirken. Tachyarrhythmien wurden in 70,0% der Fälle zum Sinusrhythmus zurückgeführt und die durchschnittliche Zeit zum Erreichen einer Senkung der Herzfrequenz betrug  $2,3 \pm 0,5$  Stunden. Eine Bradykardie wurde bei einem mit einer Dosis von 10 Mikrogramm/kg KG/min. mit Landiolol behandelten Patienten beobachtet.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Bei Verabreichung via kontinuierliche intravenöse Infusion erreicht die Landiolol-Konzentration im Blut 15 Minuten nach Beginn der Verabreichung ein Gleichgewicht. Ein Gleichgewicht kann auch schneller erreicht werden (bis zu 2-5 Minuten) mit einem Schema, das eine höhere Anfangsdosis beinhaltet, die für 1 Minute verabreicht wird, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit geringerer Dosis.

#### Resorption

Bei gesunden Probanden betrug der höchste Plasmaspiegel von Landiolol 0,294 Mikrogramm/ml nach einer einzelnen Bolus-Verabreichung von 100 Mikrogramm/kg Landiolol. Die

entsprechenden Gleichgewichtsplasmaspiegel nach 2 Stunden-Infusionen von 10, 20 und 40 Mikrogramm/kg/min betragen 0,2, 0,4 bzw. 0,8 Mikrogramm/ml.

In einer Studie an Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern erhielt eine Gruppe bis zu 190 Minuten lang Dosen von 40 Mikrogramm/kg/min ohne Dosissteigerung; danach lagen die höchsten Plasmaspiegel im Bereich von 0,52 bis 1,77 Mikrogramm/ml. In der Studiengruppe, die 14 bis 174 Minuten lang steigende Dosen bis 80 Mikrogramm/kg/min erhielt, lagen die höchsten beobachteten Plasmaspiegel im Bereich von 1,51 bis 3,33 Mikrogramm/ml.

Aufgrund der molekularen Eigenschaften von Landiolol (geringes Molekulargewicht von circa 0,5 kDa und geringe Proteinbindungskapazität) ist keine signifikante Reabsorption durch aktiven Transport durch die Nieren-Aufnahmetransporter OAT1, OAT3 oder OCT2 zu erwarten.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Landiolol betrug 0,3 l/kg - 0,4 l/kg nach einer einzelnen Bolusverabreichung von 100 - 300 Mikrogramm/kg oder während einer Landiolol-Infusion von 20 - 80 Mikrogramm/kg/min. im Gleichgewichtszustand.

Die Proteinbindung von Landiolol ist gering (<10%) und von der Dosis abhängig.

#### Biotransformation

Landiolol wird per Hydrolyse des Esterrests von Landiolol verstoffwechselt. *In vitro* und *in vivo* Daten deuten darauf hin, dass Landiolol hauptsächlich im Plasma durch Pseudocholinesterasen und Carboxylesterasen verstoffwechselt wird. Bei der Hydrolyse wird ein Ketal (die alkoholische Komponente) frei, das weiter in Glycerol und Aceton und die Carbonsäurekomponente (Metabolit M1) aufgespalten wird, die danach eine Beta-Oxidation durchläuft und Metabolit M2 (eine substituierte Benzoesäure) bildet. Die Beta-1-Adrenorezeptor-blockierende Aktivität der Landiolol-Metaboliten M1 und M2 beträgt 1/200 oder weniger der Ausgangsverbindung, was unter Berücksichtigung der maximal empfohlenen Landiolol-Dosis auf einen vernachlässigbaren Effekt auf die Pharmakodynamik hinweist.

Weder die Ausgangsverbindung Landiolol noch die Metaboliten M1 und M2 zeigten *in vitro* einen hemmenden Effekt auf die Stoffwechselaktivität verschiedener Zytochrom-P450 molekularer Spezies (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4). Der Zytochrom-P450 Gehalt war bei Ratten nach wiederholter intravenöser Verabreichung von Landiolol nicht beeinflusst. Es gibt keine Daten zu einer möglichen Wirkung von Landiolol oder seiner Metaboliten auf die CYP P450 Induktion oder zeitabhängige Hemmung.

#### Elimination

Beim Menschen ist der Hauptausscheidungsweg für Landiolol über den Urin. Nach einer intravenösen Verabreichung werden innerhalb von 4 Stunden circa 75% der verabreichten Dosis (54,4% als Metabolit M1 und 11,5% als Metabolit M2) ausgeschieden. Der Hauptexkretions-/Ausscheidungsweg für Landiolol ist über den Urin, mit einer Urinausscheidungsgeschwindigkeit für Landiolol und seine Hauptmetaboliten M1 und M2 von >99% innerhalb von 24 Stunden.

Die Gesamtkörper-Clearance von Landiolol betrug 66,1 ml/kg/min nach einer einzelnen Landiolol-Bolusverabreichung von 100 Mikrogramm/kg, und 57 ml/kg/min im Gleichgewichtszustand nach einer 20 Stunden kontinuierlichen Landiolol-Infusion von 40 Mikrogramm/kg/min.

Die Eliminationshalbwertszeit von Landiolol betrug 3,20 Minuten nach einer einzelnen Landiolol-Bolusverabreichung von 100 Mikrogramm/kg, und 4,52 Minuten nach einer 20 Stunden kontinuierlichen Landiolol Infusion von 40 Mikrogramm/kg/min.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Landiolol zeigte über die Bandbreite der empfohlenen Dosen ein lineares pharmakokinetisches - pharmakodynamisches (Konzentration - Effekt) Verhältnis.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Leberfunktionsstörung*

Die Auswirkungen der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Landiolol wurden bei sechs Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (5 Patienten Child-Pugh-Klasse A, ein Patient Child-Pugh-Klasse B, mittlere Plasmacholinesterasewerte -62%) und sechs gesunden Probanden untersucht. Patienten mit einer Leberfunktionsstörung zeigten eine Verringerung vom Verteilungsvolumen von Landiolol und eine Erhöhung der Landiolol-Plasmawerte um 40%. Die Halbwertszeit und die Elimination des Arzneimittels unterscheiden sich nicht von denen gesunder Erwachsener.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Landiolol wurden bei Patienten (n=7) mit septischem Schock untersucht, die sich einer Nierenersatztherapie unterzogen. Der Anteil der dialysebedingten Clearance an der Gesamtclearance von Landiolol betrug etwa 2 % und wurde als vernachlässigbar angesehen. Für den Landiolol-Metaboliten M1 betrug der Beitrag der dialysebedingten Clearance zur Gesamtclearance etwa 30 %. Während des Studienzeitraums von 8 Stunden wurde keine Akkumulation von Landiolol und seinem Metaboliten M1 beobachtet. Die Ergebnisse der klinischen Studie deuten darauf hin, dass bei der Verabreichung von Landiolol an Patienten, die sich einer Nierenersatztherapie unterziehen, keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind.

#### Weißer und asiatischer Bevölkerung

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Landiolol zwischen der weißen und japanischen Bevölkerung beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Landiolol zeigte bei klinisch relevanten Infusionsraten und Expositionshöhen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität. Der niedrigste ermittelte NOAEL lag bei 25 mg/kg/min in einer embryofetalen Studie an Ratten. Diese Dosis entspricht dem 100-fachen der maximalen klinischen Infusionsrate.

Die Ausscheidung von Landiolol in die Milch wurde nach intravenöser Bolusverabreichung von 1 mg/kg Landiolol an säugenden Ratten beobachtet, wobei die Werte in der Milch über den mütterlichen Plasmakonzentrationen lagen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.)

Natriumhydroxid E524 (zur pH-Wert Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach der Rekonstitution wurde eine chemische und physikalische Haltbarkeit von 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Mikrobiologische Erwägungen sprechen für eine sofortige Anwendung des Produkts. Findet die Anwendung nicht unmittelbar statt, unterliegt es dem Anwender, für eine geeignete Aufbewahrungsdauer und geeignete Bedingungen zu sorgen. Nicht einfrieren.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die 50 ml Durchstechflasche besteht aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Brombutyl- oder Chlorobutylgummistopfen und ist mit einer Aluminiumkapsel versiegelt.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche enthält ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, einschließlich 300 mg Landiololhydrochlorid

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Rapibloc darf nicht ohne Rekonstitution verabreicht werden.

#### *Gebrauchsanweisung*

Rekonstitution von 1 Durchstechflasche mit 50 ml einer der folgenden Lösungen:

- NaCl 9 mg/ml (0,9%) Lösung
- Glucose 50 mg/ml (5%) Lösung
- Ringerlösung
- Laktathaltige Ringerlösung

Das weiße bis nahezu weiße Pulver löst sich nach der Rekonstitution vollständig auf. Vorsichtig mischen, bis eine klare Lösung entsteht. Rekonstituierte Lösungen müssen visuell auf sichtbare Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nur klare und farblose Lösungen verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Amomed Pharma GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.:137584

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.05.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.06.2021

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig