

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rapibloc 20 mg/2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 10 mg Landiololhydrochlorid, entsprechend 9,35 mg Landiolol.

Eine 2 ml Ampulle Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 20 mg Landiololhydrochlorid entsprechend 18,7 mg Landiolol.

Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) beträgt die Konzentration der Lösung 2 mg/ml Landiololhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Rapibloc Konzentrat enthält 672 mg Ethanol (96%) pro maximale Einzeldosis (berechnet für einen 70 kg schweren Patienten). Siehe Abschnitt 4.4.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu "natrium- und kalium-frei".

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung.

Klare und farblose bis gelbliche Lösung frei von sichtbaren Partikeln.

Rapibloc Konzentrat hat einen pH-Wert von 6,9 und eine Osmolalität von 8,13 Osm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- 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.

Verabreichen Sie eine intravenöse Bolusinjektion von 0,1 – 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG). Als Anfangsdosis werden 0,1 - 0,2 mg/kg KG empfohlen. Der bradykarde Effekt kann zwischen 5 und 20 Minuten anhalten. Im Fall einer unzureichenden Wirksamkeit erhöhen Sie die Dosis auf 0,2 oder 0,3 mg/kg KG.

Die Bolusverabreichung kann bei Bedarf bis zu einer maximalen Tagesdosis von 100 mg/Patient/Tag wiederholt werden. Diese Dosis kann in 5 - 15 Dosen pro Tag aufgeteilt werden (5 x 20 mg/Patient/Dosis entsprechend 5 x 0,3 mg/kg KG bis 15 x 7 mg/Patient/Dosis entsprechend 15 x 0,1 mg/kg KG).

Für eine längere Verabreichung verwenden Sie eine Landiolol Infusion aus Rapibloc Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung zubereitet.

Wenn Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8), müssen zusätzliche Landiolol Dosen reduziert oder vermieden werden und die Patienten müssen bei Bedarf entsprechend medizinisch behandelt werden. Bei Patienten mit einem niedrigen systolischen Blutdruck ist besondere Vorsicht beim Anpassen der Dosis geboten.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 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 vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Eine vorsichtige Dosierung beginnend mit einer niedrigeren Dosis wird bei Patienten mit allen Ausprägungen einer Leberfunktionsstörung empfohlen.

Rapibloc Konzentrat enthält Alkohol (siehe Abschnitte 2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Landiolol bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Rapibloc Konzentrat enthält Ethanol und wird daher zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Eine andere Darreichungsform (d.h. Rapibloc Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) ist zur Anwendung in dieser Patientengruppe möglicherweise besser geeignet. Zurzeit vorliegende Daten für diese Formulierung werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Rapibloc Konzentrat Ampullen sind nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Das Arzneimittel muss vor der Verabreichung verdünnt werden (Anweisungen siehe Abschnitt 6.6).

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

Landirolol muss intravenös verabreicht werden. Eine subkutane oder venöse perivaskuläre oder intraarterielle Verabreichung muss vermieden werden. Um das Risiko einer lokalen Toxizität zu vermeiden, muss intravenös verabreichtes Landiolol direkt in eine größere zentrale oder periphere Vene durch eine große Nadel oder einen intravenösen Katheter injiziert werden. Landiolol darf nicht durch den gleichen intravenösen Zugang wie andere Arzneimittel verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

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 atrioventrikulär (AV) - Knotenleitung (ohne Herzschrittmacher): AV-Block 2. oder 3. Grades
- Kardiogener Schock
- Schwere Hypotonie
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Pulmonale Hypertonie
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Akuter Asthmaanfall
- Schwere, unkorrigierbare metabolische Azidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rapibloc Konzentrat muss vor der Anwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6).

Rapibloc Konzentrat ist hyperosmolar und birgt das Risiko einer Thrombophlebitis, die Injektionsstelle muss überwacht werden. Extravasation muss vermieden und bei Erkennung entsprechend behandelt werden. Im Falle einer unbeabsichtigten extravaskulären Injektion muss eine andere Injektionsstelle gewählt werden.

Landirolol 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.

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

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

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.

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

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

Betablocker können bei Patienten mit Prinzmetal-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.

Bei Herzinsuffizienz birgt eine Beta-Blockade das potenzielle Risiko, die myokardiale Kontraktilität weiter herabzusetzen und eine noch schwerere Herzinsuffizienz auszulösen. Beim ersten Anzeichen oder Symptom eines bevorstehenden Herzversagens muss die Therapie mit Landiolol abgebrochen werden und die Patienten müssen entsprechende medizinische Betreuung erhalten.

Bei Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien darf Landiolol zur Kontrolle der ventrikulären Funktion nur mit Sorgfalt angewendet werden, 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.

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

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

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 Verabreichung sofort abbrechen und ggf. einen Beta-2-Agonisten verabreichen. Wenn der Patient bereits ein Beta-2-Sympathomimetikum anwendet, muss dieses ggf. neu dosiert werden.

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).

Rapibloc Konzentrat enthält 672 mg Ethanol (96%) pro maximale Einzeldosis (berechnet für einen 70 kg schweren Patienten), entsprechend weniger als 17 ml Bier oder 7 ml Wein pro Dosis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Herzversagen führen. Es wird empfohlen Landiolol vorsichtig einzustellen und die Hämodynamik sorgfältig zu überwachen.

Die Verabreichung von Landiolol muss mit Vorsicht angepasst 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 darf nicht gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem bei Patienten mit atrioventrikulären Leitungsabnormalitäten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 gleichzeitig mit Landiolol verabreicht werden, kann eine Reflextachykardie abgemildert werden und das Risiko einer Hypotonie steigen.

Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient zusätzlich zu Landiolol einen Betablocker erhält.

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 bradykarder Wirkung, Esterasesubstraten (z.B. Suxamethoniumchlorid) oder Cholinesterasehemmern (z.B. Neostigmin) verwendet wird, da es durch die gleichzeitige Verabreichung zu einer Verstärkung der bradykarden 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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

NSAIDs können die blutdrucksenkenden Wirkungen von Betablockern verringern.

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

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.

Den Auswirkungen von Landiolol kann entgegengewirkt werden, wenn es gleichzeitig mit Sympathomimetika mit beta-adrenerger Agonistenaktivität verabreicht wird. Die Dosis jedes

Wirkstoffe muss möglicherweise je nach Reaktion des Patienten angepasst werden oder die Verwendung alternativer Therapeutika muss in Betracht gezogen werden.

Wirkstoffe, die zu einer Katecholamindepletion führen, oder Antisymphotonika (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.

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).

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.

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).

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob das Ausmaß der pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Arzneimittelwechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich ist wie bei dem von Erwachsenen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Rapibloc Konzentrat zur Anwendung bei Schwangeren vor. 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.

Rapibloc Konzentrat enthält Alkohol (siehe Abschnitte 2 und 4.4).

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.

Rapibloc Konzentrat enthält Alkohol (siehe Abschnitte 2 und 4.4).

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 Arzneimittelwirkung (UAW) in der veröffentlichten Literatur für klinische Studien (1.569 Patienten) und Postmarketing-Behandlungsergebnisstudien/Anwendungsbefragungen (1.257 Patienten) für Landiolol waren Hypotonie und Bradykardie (≥ 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>selten:</i> Thrombozytopenie, Thrombozytenfunktionsstörung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>gelegentlich:</i> Hyponatriämie <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> Herzstillstand, Sinusarrest, Tachykardie <i>selten:</i> Myokardinfarkt, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, 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, Dyspnoe, Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>gelegentlich:</i> Erbrechen, Übelkeit <i>selten:</i> Abdominalbeschwerden, Absonderung im Mund, Mundgeruch
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>gelegentlich:</i> Lebererkrankungen <i>selten:</i> 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> Elektrokardiogramm ST-Strecken-Senkung, Herzindex abnormal, Alanin-Aminotransferase (ALT /GPT) abnormal, Aspartat-Aminotransferase (AST /GOT) abnormal, Bilirubin im Blut abnormal, Leukozytenzahl abnormal, 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, Natrium im Blut abnormal, Kalium im Blut abnormal, Cholesterin im Blut abnormal, Triglyceride im Blut abnormal, Eiweiß im Urin vorhanden <i>selten:</i> Erhöhter Blutdruck, Elektrokardiogramm T-Welleninversion, Elektrokardiogramm: verlängerte Dauer des Kammerkomplexes, Herzfrequenz vermindert, Pulmonalarteriendruck erhöht, PO ₂ vermindert, Zahl der Neutrophilen abnormal, alkalische Phosphatase im Blut abnormal, alkalische Leukozytenphosphatase, freie Fettsäuren abnormal, Chlorid im Blut abnormal, Glukose im Urin

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypotonie und Bradykardie (siehe auch Abschnitt 4.2) waren bei mit Landiolol behandelten Patienten die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. Hypotonie wurde in kontrollierten klinischen Studien bei 8,5% von 948 mit Landiolol behandelten Patienten (im Vergleich zu 2,1% der mit Placebo Behandelten, 8,5% der mit einem wirksamen Vergleichspräparat Behandelten und 5,7% ohne Behandlung) und in unkontrollierten Studien bei 8,6% von 581 Patienten beobachtet. Bradykardie wurde in kontrollierten klinischen Studien bei 2,1% von 948 mit Landiolol behandelten Patienten (im Vergleich zu 0% der mit Placebo behandelten, 2,5% der mit einem Vergleichspräparat Behandelten und 2,4% ohne Behandlung) und in unkontrollierten Studien bei 0,5% von 581 Patienten beobachtet. Bei Postmarketing-Behandlungsergebnisstudien/Anwendungsbefragungen mit Landiolol beträgt 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 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.

Laborparameter: Abnormale Veränderungen bei Laborwerten wurden im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen, aber auch separat beobachtet. In kontrollierten Studien wurden abnormale Veränderungen bei ALT, AST oder Bilirubin bei 5% der mit Landiolol behandelten Patienten (n=241) und 7% der Kontrollgruppe (n=243) beobachtet. Die Gesamthäufigkeit von Veränderungen bei Laborparametern bei diesen Studien betrug 8,7% bei den mit Landiolol behandelten Patienten und 13,6% bei der Kontrollgruppe. Die Veränderungen bei den Laborwerten verschwanden oder ließen nach und wurden als nicht klinisch relevant eingestuft.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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.

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 äußerst 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, wobei überwiegend Beta-1-Rezeptoren lokalisiert werden. 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. Landiolol zeigt *in vitro* keine membranstabilisierende oder intrinsisch sympathomimetische Aktivität. In präklinischen und klinischen Studien wurde eine Tachykardie mit Landiolol mit ultraschneller Wirkung, mit einem schnell einsetzenden Eintreten und Abklingen der Wirkung, beherrscht und es zeigte außerdem eine antiischämische und kardioprotektive Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Auf Grundlage der im Rahmen klinischer Studien veröffentlichter Daten wurden 991 Patienten mit perioperativer oder paroxysmaler supraventrikulärer Tachyarrhythmie (SVT) mit Landiolol behandelt. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde als Verringerung der Herzfrequenz und/oder Umkehr 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. Von den klinischen Studien stehen Sicherheitsdaten von 1.569 Probanden zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.8). In kontrollierten Studien wurden Nebenwirkungen bei 12% der mit Landiolol behandelten Patienten (im Vergleich zu 5,8% der mit Placebo Behandelten, 20,5% der mit einem wirksamen Vergleichspräparat Behandelten und 6,1% ohne Behandlung). In unkontrollierten Studien betrug die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei mit Landiolol behandelten Patienten 16%. In einer Postmarketing-Behandlungsergebnis-/Anwenderbefragung wurden 1.257 Patienten mit peri-/postoperativer SVT (einschließlich Vorhofflattern) mit Landiolol behandelt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen betrug 8,0%.

Kinder und Jugendliche

Die Verwendung von Rapibloc Konzentrat wird für Kinder und Jugendliche nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Daten über die Behandlung einer supraventrikulären Tachyarrhythmie mit einer anderen Landiolol-Formulierung (d.h. Rapibloc Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) 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 5 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 Umkehr 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

Resorption

Die mittlere Spitzenplasmakonzentration von Landiolol betrug 316 ng/ml, 847 ng/ml bzw. 1.269 ng/ml nach einer einzelnen Bolusverabreichung von 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg oder 0,3 mg/kg bei gesunden Probanden über 15, 30 und 45 Sekunden. Aufgrund der molekularen Eigenschaften von Landiolol (geringes Molekulargewicht von circa 0,5 kDa und geringe Proteinbindungskapazität) ist keine signifikante Reabsorption durch aktiven Transport durch 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 beträgt 66,1 ml/kg/min., 57,3 ml/kg/min. und 54,1 ml/kg/min. nach einer einzelnen Bolusverabreichung von 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg oder 0,3 mg/kg bei gesunden Probanden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Landiolol betrug 3,20 – 3,63 Minuten nach einer einzelnen Bolusverabreichung von 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg oder 0,3 mg/kg.

Linearität/Nicht-Linearität

Landiolol zeigte über die Bandbreite der empfohlenen Dosen eine lineare Dosis-Plasma-Konzentration.

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 Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

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 keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsstudien führte Landiolol bei Dosen bis hin zur mütterlichen Toxizität nicht zu einer Beeinträchtigung der Fertilität bei Ratten und hatte keine negativen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung. In einer peri- und postnatalen Entwicklungsstudie mit Ratten wurden bei Hochdosis-F1 Jungen bei mütterlich toxischen Dosen eine verringerte Zunahme an Körpergewicht und eine verringerte Überlebensrate vier Tage nach der Geburt beobachtet. Dieser Effekt ist klinisch wahrscheinlich nicht relevant, weil er nach wiederholter Verabreichung auftrat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex
Macrogol 300

Ethanol 96%
 Natriumchlorid
 Kaliumchlorid
 Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
 Kaliumdihydrogenphosphat
 Wasser für Injektionszwecke

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

18 Monate

Nach der Verdünnung 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

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3-ml Ampulle aus farblosem Glas (Typ 1), die 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung enthält.

Packungsgröße: 5 Ampullen pro Umkarton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rapibloc Konzentrat darf nicht unverdünnt verabreicht werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Gebrauchsanweisung

Zur Herstellung einer 2 mg/ml Lösung werden 2 ml des Konzentrats mit 8 ml von einer der folgenden Lösungen verdünnt:

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

Information zu pH-Wert und Osmolalität der gebrauchsfertigen Landiolollösung:

Landiololhydrochlorid 20 mg/2 ml Konzentrat verdünnt mit	pH	Osmolalität [Osm/kg]
	Verdünnte Lösung (frei von sichtbaren Partikeln)	

NaCl 9 mg/ml (0,9%) Lösung	6,3	1,896
Glucose 50 mg/ml (5%) Lösung	6,4	1,918
Ringerlösung	6,3	1,799
Laktathaltige Ringerlösung	6,4	1,802

Verdünnte 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

Z.Nr.: 94096.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. November 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig