

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brevibloc 10 mg/ml injektioneste, liuos

### 2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Brevibloc 10 mg/ml injektioneste, liuos sisältää 10 mg esmololihydrokloridia yhdessä millilitrassa. Yksi 10 ml:n injektio-pullo sisältää 100 mg esmololihydrokloridia.

Apuaineet: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,22 mmol (tai 28 mg) natriumia injektio-pulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3 LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Liuoksen pH on välillä 4,5–5,5 ja osmolaarisuus noin 300 mOsm/l.

### 4 KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Supraventrikulaarinen takykardia (lukuun ottamatta pre-eksitaatio-oireyhtymiä) tai nonkompensatorinen sinustakykardia

Brevibloc on tarkoitettu nopeasti ilmenevään kammiorytmin hallintaan potilailla, joilla on eteisvärinä tai eteislepatus perioperatiivisissa, postoperatiivisissa tai muissa tilanteissa, joissa tarvitaan lyhytkestoista kammioiden rytmin hallintaa lyhytvaikutteisella lääkkeellä. Brevibloc on tarkoitettu myös nonkompensatorisen sinustakykardian hoitoon, kun lääkärin arvion mukaan nopea syke edellyttää erityisiä toimenpiteitä.

- Takykardia ja hypertensio perioperatiivisessa vaiheessa

Anestesian induktion ja trakeaali-intubaation yhteydessä ilmenevän takykardian ja hypertension hoito leikkauksen aikana, anestesiasta heräämisen yhteydessä ja postoperatiivisessa vaiheessa, mikäli lääkäri katsoo näin spesifisen intervention aiheelliseksi.

Brevibloc-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.2).

Brevibloc-valmistetta ei ole tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Brevibloc 10 mg/ml injektioneste, liuos on sellaisenaan käyttövalmis liuos, joka suositellaan annettavaksi laskimoon.

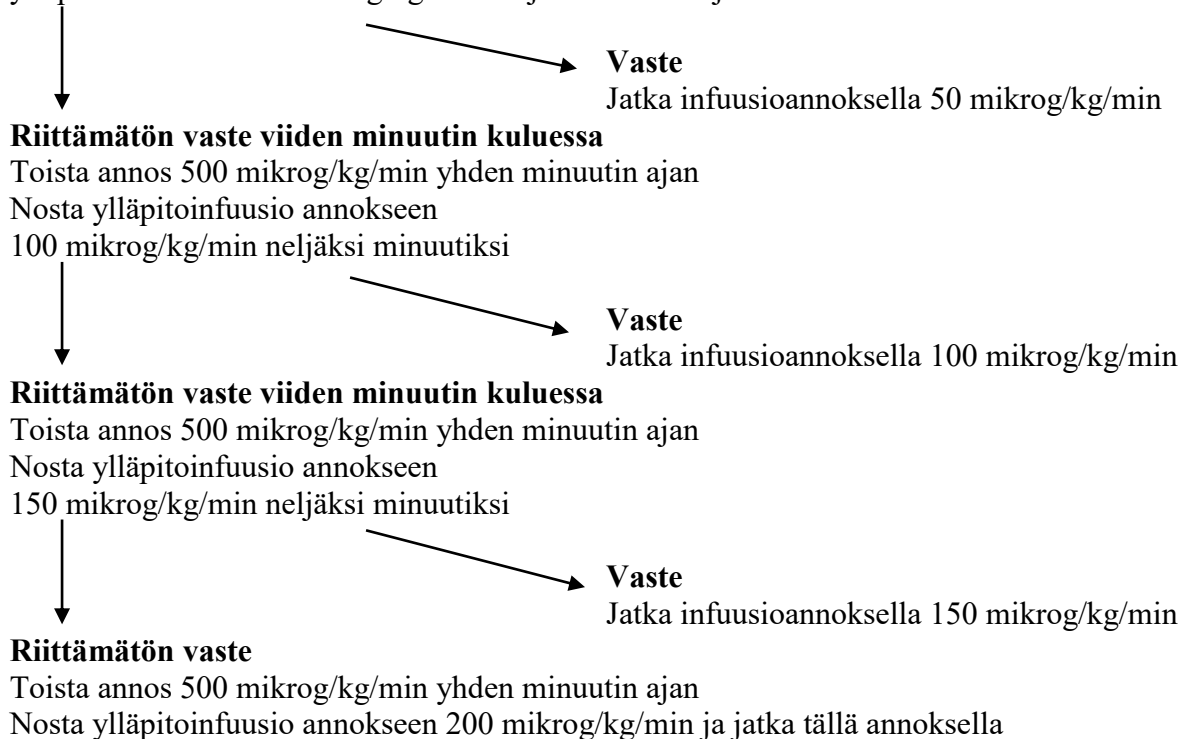
Tätä annosmuotoa käytetään sopivan Brevibloc-aloitus- tai -bolusannoksen antamiseen injektioruiskulla.

### **SUPRAVENTRIKULAARINEN TAKYARYTMIA (lukuun ottamatta pre-eksitaatio-oireyhtymiä) TAI NONKOMPENSATORINEN SINUSTAKYKARDIA**

Supraventrikulaarisessa takyarytmiassa Brevibloc-valmisteen annos on titrattava yksilöllisesti seuraavan vuokaavion mukaisesti.

### **Vuokaavio hoidon aloittamisesta ja ylläpitämisestä**

Infuusion aloitusannos 500 mikrog/kg/min yhden minuutin ajan, SITTEN ylläpitoinfuusiona 50 mikrog/kg/min neljän minuutin ajan.



### **Aloitusannos**

Aloitusannoksen säätäminen voi olla tarpeen hemodynaamisesta vasteesta riippuen (syketaajuus, verenpaine).

## Ylläpitoannos

Tehokas ylläpitoannos jatkuvaan ja progressiiviseen annosteluun on 50–200 mikrog/kg/min. Myös 25 mikrog/kg/min annoksia voidaan käyttää.

Ylläpitoannoksen säätäminen voi olla tarpeen halutusta hemodynaamisesta vasteesta riippuen.

Yli 200 mikrog/kg/min annoksilla ei saavuteta juurikaan lisätehoa syketaajuuden hidastamisessa, ja haittavaikutusten yleisyys nousee.

Aloitusannos ja ylläpitoannokset eri painoisille potilaille on esitetty taulukossa 1 ja 2.

**Taulukko 1**

**Brevibloc 10 mg/ml tilavuus, joka tarvitaan  
ENSIMMÄISEEN ALOITUSANNOKSEEN infuusionopeudella 500 mikrog/ kg / minuutti**

Tilavuus (ml)	Potilaan paino (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

**Taulukko 2**

**Brevibloc 10 mg/ml tilavuus, joka tarvitaan  
YLLÄPITOANNOKSIIN infuusionopeudella 12.5 - 300 mikrog/kg/minuutti**

Potilaan paino (kg)	Infuusioannosnopeus						
	12,5 mikrog/kg/m in	25 mikrog/kg/m in	50 mikrog/kg/m in	100 mikrog/kg/m in	150 mikrog/kg/m in	200 mikrog/kg/m in	300 mikrog/kg/m in
	Tunnissa annosteltava määrä annosnopeuden saavuttamiseksi (ml / h)						
40	3 ml/h	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	36 ml/h	48 ml/h	72 ml/h
50	3,75 ml/h	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	45 ml/h	60 ml/h	90 ml/h
60	4,5 ml/h	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	54 ml/h	72 ml/h	108 ml/h
70	5,25 ml/h	10,5 ml/h	21 ml/h	42 ml/h	63 ml/h	84 ml/h	126 ml/h
80	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	48 ml/h	72 ml/h	96 ml/h	144 ml/h
90	6,75 ml/h	13,5 ml/h	27 ml/h	54 ml/h	81 ml/h	108 ml/h	162 ml/h
100	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	60 ml/h	90 ml/h	120 ml/h	180 ml/h
110	8,25 ml/h	16,5 ml/h	33 ml/h	66 ml/h	99 ml/h	132 ml/h	198 ml/h
120	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	72 ml/h	108 ml/h	144 ml/h	216 ml/h

1 ml Brevibloc-valmistetta vastaa 10 mg:aa esmololia.

Lähestyttäessä tavoiteltua syketaajuutta tai turvallisen annoksen ylärajaa (esim. alentunut verenpaine) **JÄTÄ POIS** aloitusinfuusio ja pienennä ylläpitoinfuusion lisäystä annoksesta 50 mikrog/kg/min annokseen 25 mikrog/kg/min tai pienempään. Tarvittaessa titraatiovaiheiden väliaika voidaan nostaa viidestä minuutista kymmeneen.

## PERIOPERATIIVINEN TAKYKARDIA JA HYPERTENSIO

Hoidettaessa takykardiaa ja/tai hypertensiota perioperatiivisissa tapauksissa voidaan seuraavia annosteluohjeita käyttää.

***Intraoperatiivisessa hoidossa***, anestesian aikana, kun tarvitaan välittömiä toimenpiteitä:

- Anna bolusinjektiona 80 mg 15–30 sekunnin aikana, jonka jälkeen annetaan infuusiona 150 mikrog/kg/min. Titraa infuusiannon tarvittaessa enintään annokseen 300 mikrog/kg/min. Eripainoisille potilaille tarvittava infuusiomäärä on annettu taulukossa 2.

***Herääminen anestesiasta***

- Anna infuusiona 500 mikrog/kg/min neljän minuutin ajan ja sen jälkeen infuusiona 300 mikrog/kg/min. Eripainoisille potilaille tarvittava infuusiomäärä on annettu taulukossa 2.

***Postoperatiivisissa tapauksissa, kun aikaa annostitraukseen on käytettävissä***

- Anna aloitusannos 500 mikrog/kg/min yhden minuutin ajan ennen kutakin titraatiovaihetta nopean vaikutuksen aikaansaamiseksi. Käytä titraatioaskeleita 50, 100, 150, 200, 250 ja 300 mikrog/kg/min aina neljän minuutin ajan, siihen asti, kunnes haluttu hoitovaikutus saavutetaan. Eripainoisille potilaille tarvittava infuusiomäärä on annettu taulukossa 2.

**Suosittelut enimmäisannos:**

- Verenpaineen riittävä hallinta voi vaatia suurempia annoksia (250–300 mikrog/kg/min). Yli 300 mikrog/kg/min annosten turvallisuutta ei ole tutkittu riittävästi.

**Mahdollisia vaikutuksia, jotka on otettava huomioon Brevibloc-hoidon aikana:**

Haittavaikutuksen ilmaantuessa Brevibloc-annosta voidaan pienentää tai anto keskeyttää. Farmakologisten haittavaikutusten pitäisi hävitä 30 minuutin sisällä.

Jos potilaalle kehittyy paikallinen infuusiokohdan reaktio, on käytettävä vaihtoehtoisista infuusiokohtaa ja oltava huolellinen ekstravasaation estämiseksi.

Yli 24 tuntia kestäviä Brevibloc-infuusioita ei ole tutkittu riittävästi, joten yli vuorokauden kestävään Brevibloc-hoitoon tulee suhtautua varovaisuudella.

On suositeltavaa lopettaa infuusio asteittain takykardian ja korkean verenpaineen uusiutumisen riskin takia. Kuten kaikkien beetasalpaajien kohdalla, koska vieroitusoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois, varovaisuutta on noudatettava Brevibloc-hoidon lopettamisessa äkillisesti, jos potilaalla on sepelvaltimotauti.

**Brevibloc-hoidon korvaaminen vaihtoehtoisilla lääkkeillä**

Kun potilaan syketiheys on riittävässä hallinnassa ja potilaan vointi on vakaa, voit siirtyä vaihtoehtoisiin lääkkeisiin (esim. rytmihäiriölääkkeet tai kalsiumkanavan salpaajat).

***Annoksen pienentäminen:***

Kun Brevibloc on tarkoitus korvata vaihtoehtoisilla lääkkeillä, lääkärin on tutkittava huolellisesti valitun vaihtoehtoisen lääkkeen annosteluohjeita ja pienennettävä Brevibloc-annosta seuraavasti:

1. Ensimmäisen tunnin sisällä vaihtoehtoisen lääkkeen ensimmäisestä annoksesta vähennä Brevibloc-infuusionopeutta puolella (50 %).
2. Kun vaihtoehtoista lääkettä on annettu toinen annos, tarkkaile potilaan vastetta ja jos vaste pysyy hyväksyttävänä ensimmäisen tunnin ajan, lopeta Brevibloc-infuusio.

### **Muut annostelutiedot**

Lähestyttäessä toivottua terapeutista vaikutusta tai turvallisen annoksen ylärajaa (esim. alentunut verenpaine), jätä aloitusannos pois ja pienennä ylläpitoinfuusion lisäystä 12,5–25 mikrog:aan/kg/min. Nosta tarvittaessa titraatiovaiheiden väliaikaa viidestä minuutista kymmeneen.

Brevibloc-valmisteen annostelu on keskeytettävä, kun syke tai verenpaine saavuttaa nopeasti turvallisuusrajan tai ylittää sen, ja aloitettava sitten uudelleen ilman aloitusinfuusiota pienemmällä annoksella, kun syke tai verenpaine on palannut hyväksyttäviin rajoihin.

### **Eritysryhmät**

#### ***Iäkkäät***

Iäkkäitä potilaita on hoidettava varovasti ja aloitettava pienemmällä annoksella.

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty iäkkäillä potilailla. 252:n yli 65-vuotiaan potilaan tietojen analyysi kuitenkin kertoi, ettei farmakodynaamisissa vaikutuksissa esiintynyt vaihtelua verrattuna alle 65-vuotiaiden potilaiden tietoihin.

#### ***Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta***

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta, kun Brevibloc-valmistetta annostellaan infusoimalla, koska Brevibloc-valmisteen hapan aineenvaihduntatuote erittyy munuaisten kautta. Happometaboliitin erittyminen pienenee huomattavasti potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ja eliminaation puoliintumisaika nousee kymmenkertaiseksi normaaliin verrattuna. Tämän aineenvaihduntatuotteen pitoisuudet plasmassa nousevat myös huomattavasti.

#### ***Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta***

Maksan vajaatoiminnan suhteen ei tarvita erityisiä varotoimia, koska punasolujen esteraasilla on päärooli Brevibloc-valmisteen metaboliassa.

#### ***Lapset***

Brevibloc-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 18-vuotiaiden tai sitä nuorempien lasten hoidossa ei ole vielä määritetty. Tämän vuoksi Brevibloc-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille (ks. kohta 4.1). Parhailtaan saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai muille beetasalpaajille (ristiyliherkkyys beetasalpaajien välillä on mahdollista)
- vaikea sinusbradykardia (alle 50 lyöntiä minuutissa)
- sairas sinus -oireyhtymä; vaikea AV-solmukkeen johtumishäiriö (ilman tahdistinta); II tai III asteen AV-katkos
- kardiogeeninen sokki
- vaikea hypotensio
- kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- samanaikainen tai viimeaikainen laskimoon annettu verapamiili; Brevibloc-valmistetta ei saa antaa 48 tunnin sisällä verapamiilihoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.5)
- hoitamaton feokromosytooma
- keuhkoverenpainetauti
- akuutti astmakohtaus
- metabolinen asidoosi

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Varoitukset

On suositeltavaa seurata jatkuvasti kaikkien Brevibloc-valmisteella hoidettavien potilaiden verenpainetta ja EKG:tä.

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen kammiorytmin hallintaan potilailla, joilla on supraventrikulaarisia rytmihäiriöitä, kun potilaan hemodynamiikka on epävakaa tai hän ottaa muita lääkkeitä, jotka laskevat/pienentävät jotakin tai kaikkia seuraavista: perifeerinen vastus, sydämen täyttyminen, sydänlihaksen supistuvuus tai sähköisen impulssin eteneminen sydänlihaksessa. Huolimatta Brevibloc-valmisteen aiheuttamien vaikutusten nopeasta alkamisesta ja päättymisestä vaikeita reaktioita voi ilmetä, kuten tajunnanmenetyks, kardiogeeninen sokki ja sydänpysähdys. Useita kuolemantapauksia on raportoitu monimutkaisissa hoitotilanteissa, jolloin Brevibloc-valmistetta käytettiin oletettavasti hallitsemaan potilaan kammiorytmiä.

Yleisin haittavaikutus on verenpaineen lasku, joka riippuu annoksen suuruudesta, mutta voi ilmetä käytettäessä mitä tahansa annosta. Tämä voi olla vaikea. Mikäli potilaan verenpaine laskee liikaa, infuusionopeutta on pienennettävä tai tarvittaessa infuusio on lopetettava. Matala verenpaine normalistuu tyypillisesti 30 minuutin sisällä Brevibloc-valmisteen annostelun lopettamisesta. Joissakin tapauksissa lisätoimet voivat olla tarpeen verenpaineen kohottamiseksi. Jos potilaalla on matala systolinen verenpaine, tarvitaan erityistä varovaisuutta säädettäessä annosta sekä ylläpitoinfuusion aikana.

Brevibloc-valmisteen käytön yhteydessä on esiintynyt bradykardiaa, myös vaikeaa bradykardiaa, sekä sydänpysähdyksiä. Brevibloc-valmistetta on käytettävä erityisen varoen potilaille, joilla on hoitoa edeltävä matala syke, ja vain silloin, kun hyötyjen katsotaan olevan riskiä suurempia.

Brevibloc-valmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aiempi vaikea sinusbradykardia (ks. kohta 4.3). Jos potilaan leposyke laskee alle 50–55 lyöntiin minuutissa ja potilaalla esiintyy bradykardiaan liittyviä oireita, on annosta pienennettävä tai annostelu lopetettava.

Sympaattinen stimulaatio on tarpeen verenkierron tukemisessa kongesttiivisessä sydämen vajaatoiminnassa ja beetasalpauksella on potentiaalinen vaara heikentää sydänlihaksen supistuvuutta lisää ja siten pahentaa sydämen vajaatoimintaa. Jatkuva sydänlihaksen lamaaminen beetasalpaajilla voi ajan myötä joissakin tapauksissa johtaa sydämen vajaatoimintaan.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Brevibloc-valmistetta sydämen vajaatoiminnassa. Kun uhkaavasta sydämen vajaatoiminnasta ilmaantuu ensimmäinen merkki tai oire, Brevibloc-hoito on lopetettava. Vaikka pelkkä hoidon lopettaminen voi korjata tilanteen Brevibloc-valmisteen lyhyen eliminaation puoliintumisajan takia, oikeinmukaista hoitoa voidaan myös harkita (ks. kohta 4.9). Brevibloc on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Koska beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on sydämen ensimmäisen asteen johtumiskatkos tai muu sydämen johtumishäiriö (ks. kohta 4.3).

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen ja vain alfasalpaajahoidon aloittamisen jälkeen potilaille, joilla on feokromosytooma (ks. kohta 4.3).

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat hoitoa korkeaan verenpaineeseen, kun verenpaine on kohonnut hypotermian seurauksena.

Bronkospasmeihin taipuvaisilla potilailla beetasalpaajien käyttöä tulee yleensä välttää, mutta suhteellisen hyvän beeta<sub>1</sub>-selektiivisyyden ja annosteltavuuden vuoksi Brevibloc-valmistetta voidaan käyttää varovasti näillä potilailla. Koska beeta<sub>1</sub>-selektiivisyys ei kuitenkaan ole täydellistä, Brevibloc-valmisteen annos on titrattava huolellisesti, jotta saadaan pienin mahdollinen tehokas annos. Bronkospasmin ilmaantuessa infusio on lopetettava välittömästi ja beeta<sub>2</sub>-agonistia on annettava tarvittaessa.

Jos potilaalla on jo käytössä beeta<sub>2</sub>-reseptoreja stimuloiva valmiste, voi olla tarpeen arvioida uudelleen tämän valmisteen annos.

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on aikaisemmin esiintynyt vinkuvaa hengitystä tai astmaa.

## **Varotoimet**

Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen diabetespotilailla tai potilailla, joilla on todellinen tai epäilty hypoglykemia. Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian ensioireita, kuten takykardian. Ne eivät kuitenkaan ehkä vaikuta huimaukseen ja hikoiluun. Samanaikainen beetasalpaajien ja diabeteslääkkeiden käyttö voi suurentaa diabeteslääkityksen vaikutusta (verensokerin laskemista) (ks. kohta 4.5).

Infuusiokohdan reaktioita on esiintynyt käytettäessä Brevibloc-valmistetta sekä annoksella 10 mg/ml että 20 mg/ml. Näitä reaktioita ovat olleet infuusiokohdan ärsytys ja tulehdus sekä vaikeammat reaktiot, kuten tromboflebiitti, nekroosi ja rakkuloiden muodostus, erityisesti liittyen ekstravasaatioon (ks. kohta 4.8). Infusointia pieniin verisuoniin tai perhoskatetrin kautta on siten vältettävä. Jos potilaalle kehittyy paikallinen infuusiokohdan reaktio, on käytettävä vaihtoehtoista infuusiokohtaa.

Beetasalpaajat voivat lisätä angina-kohtausten määrää ja kestoja potilailla, joilla on Prinzmetalin angina, vääjäämättömän alfareseptorin välittämän sepelvaltimon vasokonstriktion takia. Näillä potilailla ei saa käyttää epäselektiivisiä beetasalpaajia ja beeta<sub>1</sub>-selektiivisiä salpaajia saa käyttää vain noudattaen äärimmäistä varovaisuutta.

Hypovoleemisilla potilailla Brevibloc voi vaimentaa refleksitakykardiaa ja suurentaa verenkierron pysähtymisen vaaraa. Tästä syystä Brevibloc-valmistetta on käytettävä varoen näillä potilailla.

Beetasalpaajia on käytettävä äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilailla, joilla on ääreisverenkierron häiriöitä (Raynaud'n tauti tai oireyhtymä, katkokävelyä), koska oireet voivat pahentua.

Beetasalpaajiin, erityisesti, laskimonsisäisesti annosteltuihin, myös Brevibloc-valmisteseen, on liittynyt seerumin kaliumpitoisuuden nousua ja hyperkalemiaa. Vaara on suurempi potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysi.

Beetasalpaajat voivat lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille, että anafylaktisten reaktioiden vakavuutta. Beetasalpaajia saavilla potilailla ei ehkä esiinny vastetta tavallisiin adrenaliiniannoksiin, joita käytetään anafylaktisten tai anafylaktoidisten reaktioiden hoidossa (ks. kohta 4.5).

Beetasalpaajat on liitetty psoriaasin kehittymiseen tai psoriaasin kaltaisten iho-oireiden puhkeamiseen sekä psoriaasin pahenemiseen. Potilaille, joilla itsellä tai perheenjäsenellä on tai on ollut psoriaasi, on annettava beetasalpaajia vain odotettujen hyötyjen ja riskien huolellisen harkinnan jälkeen.

Beetasalpaajat, kuten propranololi ja metoprololi, voivat peittää tiettyjä kilpirauhasen liikatoiminnan kliinisiä merkkejä (kuten takykardian). Äkillinen beetasalpaajahoidon lopettaminen riskipotilailla tai niillä, joille epäillään kehittyvän tyreotoksikoosi, voi ennakoita tyreotoksista kriisiä ja näitä potilaita on seurattava tarkasti.

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,22 mmol (tai 28 mg) natriumia yhtä lääkepulloa kohden. Tämä tulee ottaa huomioon natriumrajoitettua ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varovaisuutta on noudatettava aina, kun Brevibloc-valmistetta käytetään yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa tai muiden mahdollisesti hypotensiota tai bradykardiaa



aiheuttavien lääkkeiden kanssa: Brevibloc-valmisteen vaikutukset voivat lisääntyä tai hypotensio- tai bradykardiasivuvaikutukset pahentua.

Kalsiumkanavan salpaajilla, kuten verapamiililla, ja pienemmissä määrin diltiatseemillä, on negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtumiseen.

Lääkeyhdistelmää ei tule antaa potilaille, joilla on sydämen johtumishäiriöitä, eikä Brevibloc-valmistetta saa antaa 48 tunnin sisällä verapamiilihoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.3).

Kalsiumkanavan salpaajista dihydropyridiinijohdokset (esim. nifedipiini), voivat suurentaa hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintapotilailla, joita hoidetaan kalsiumkanavan salpaajilla, hoito beetasalpaajilla voi johtaa sydämen vajaatoimintaan. Huolellinen Brevibloc-valmisteen annoksen titraus ja asianmukainen verenkierron seuranta on suositeltavaa.

Samanaikainen Brevibloc-valmisteen ja luokan I rytmihäiriölääkkeiden (esim. disopyramidin, kinidiinin) ja amiodaronin käyttö voi voimistaa vaikutusta eteisjohtumisaikaan ja aiheuttaa negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen.

Samanaikainen Brevibloc-valmisteen ja insuliinin tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden käyttö voi voimistaa verensokeria laskevaa vaikutusta (erityisesti epäselektiiviset beetasalpaajat). Beeta-adrenerginen salpaus voi estää hypoglykemian merkkien ilmenemisen (takykardia), mutta muut oireet, kuten huimaus ja hikoilu, eivät ehkä peity.

Anestesia- ja sedatiiviset lääkkeet: Tilanteissa, joissa potilaan nestetilavuudesta ei ole varmaa tietoa tai potilas saa samanaikaisesti hypertensiolääkkeitä, refleksitakykardia voi vaimentua ja verenpaineen laskun riski suurentua. Beetasalpaajien jatkaminen pienentää rytmihäiriöriskiä induktion ja intuboinnin aikana. Anestesia- ja sedatiivisille on kerrottava, jos potilas saa beetasalpaajaa Brevibloc-valmisteen lisäksi. Inhaloitavien anestesia-aineiden verenpainetta laskevat vaikutukset voivat voimistua, jos potilas käyttää Brevibloc-valmistettä. Kumman tahansa aineen annostusta voidaan muokata tarvittaessa tavoiteltavan hemodynamiikan ylläpitämiseksi.

Brevibloc-valmisteen yhdistäminen ganglioita salpaaviin aineisiin voi tehostaa hypotensiovaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä floktafeniiniä tai amisulpridia samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa.

Samanaikainen trisyklisten antidepressanttien (kuten imipramiinin ja amitriptyliinin), barbituraattien ja fenotiatsiinien (kuten klooripromatsiinin) sekä muiden antipsykoottisten lääkkeiden (kuten klotsapiinin) annostelu voi lisätä verenpainetta laskevaa vaikutusta. Brevibloc-valmisteen annosta on säädettävä alaspäin odottamattoman verenpaineen laskun välttämiseksi.

Beetasalpaajia saavat potilaat, joilla on anafylaktisten reaktioiden riski, voivat reagoida enemmän allergeeneihin (tahattomiin, diagnostisiin tai terapeuttisiin). Beetasalpaajia saavilla potilailla ei ehkä esiinny vastetta tavallisiin adrenaliiniannoksiin, joita käytetään anafylaktisten reaktioiden hoidossa (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeettiset lääkkeet, joilla on beeta-agonistiaktiiviteettia, voivat samanaikaisesti annosteltuna ehkäistä Brevibloc-valmisteeseen vaikutuksia. Toisen aineen annosta on ehkä säädettävä potilaan vasteen perusteella tai vaihtoehtoisten lääkkeiden käyttöä harkittava.

Katekoliamiinivarastoja pienentävillä lääkeaineilla, esim. reserpiinillä, voi olla additiivinen vaikutus, kun niitä annetaan samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa. Potilaita, joita hoidetaan samanaikaisesti Brevibloc-valmisteella ja katekoliamiinivarastoja pienentävillä lääkeaineilla, on siksi seurattava huolellisesti verenpaineen laskun tai huomattavan bradykardian merkkien varalta, mitkä voivat johtaa kiertoahuimaukseen, pyörtymiseen tai posturaaliseen hypotensioon.

Samanaikainen beetasalpaajien ja alfa<sub>2</sub>-agonistia (kuten klonidiinia) tai moksonidiinia sisältävien lääkkeiden käyttö lisää lopetuksen aiheuttaman rebound-hypertension riskiä. Jos klonidiinia tai moksonidiinia käytetään samanaikaisesti beetasalpaajan kanssa ja molemmat hoidot on keskeytettävä, beetasalpaajalääkitys on aina lopetettava ensin ja sitten klonidiini- tai moksonidiinihoito muutaman päivän kuluttua.

Ergotalkaloidijohdosten ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vaikean ääreisverisuonien supistumisen ja korkean verenpaineen.

Brevibloc-valmisteeseen ja varfariinin yhteisvaikutustutkimuksen tulokset osoittivat, että samanaikainen Brevibloc-valmisteeseen ja varfariinin anto ei muuta varfariinin pitoisuuksia plasmassa. Brevibloc-pitoisuudet olivat kuitenkin korkeampia, kun Brevibloc-valmistetta annettiin varfariinin kanssa.

Kun digoksiinia ja Brevibloc-valmistetta annettiin samanaikaisesti laskimoon terveille vapaaehtoisille, oli veren digoksiinipitoisuuksissa joinakin mittausajankohtina 10–20 %:n nousu. Digitalisglykosidien ja Brevibloc-valmisteeseen yhdistelmä voi pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa. Digoksiini ei vaikuttanut Brevibloc-valmisteeseen farmakokinetiikkaan.

Kun laskimoon annetun morfiinin ja Brevibloc-valmisteeseen yhteisvaikutuksia tutkittiin terveillä koehenkilöillä, vaikutusta veren morfiinipitoisuuksiin ei havaittu. Brevibloc-valmisteeseen vakaan tilan pitoisuus veressä nousi 46 % annettaessa morfiinia samanaikaisesti, mutta muut farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet.

Brevibloc-valmisteeseen vaikutusta suksametonikloridilla tai mivakuurilla indusoituun neuromuskulaariseen salpaukseen on tutkittu leikkauspotilailla. Brevibloc ei vaikuttanut suksametonikloridin aiheuttamaan neuromuskulaarisen salpauksen alkamiseen, mutta neuromuskulaarisen salpauksen kesto piteni 5 minuutista 8 minuuttiin. Brevibloc pidensi kohtalaisesti mivakuurin vaikutuksen kestoja (18,6 %) ja toipumisindeksiä (6,7 %).

Vaikka varfariinin, digoksiinin, morfiinin, suksametonikloridin tai mivakuurin tutkimuksissa havaitut yhteisvaikutukset eivät ole kliinisesti kovin merkittäviä, Brevibloc-

valmistetta on annettava varoen potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti varfariinilla, digoksiinilla, morfiinilla, suksametonikloridilla tai mivakuurilla.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### ***Raskaus***

On olemassa vain vähän tietoa esmololihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Esmololihydrokloridia **ei suositella raskauden aikana.**

Farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella raskauden myöhemmässä vaiheessa on otettava huomioon sikiölle ja vastasyntyneelle aiheutuvat haittavaikutukset (erityisesti hypoglykemia, hypotensio ja bradykardia).

Jos Brevibloc-hoito katsotaan tarpeelliseksi, istukan ja kohdun verenkiertoa ja sikiön kasvua on tarkkailtava. Vastasyntyntä on tarkkailtava huolellisesti.

##### ***Imetys***

Rintaruokinta on lopetettava esmololihydrokloridihoidon ajaksi.

Ei tiedetä, erittyvätkö esmololihydrokloridi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

##### ***Hedelmällisyys***

Ihmisillä tehtyjä tutkimuksia esmololin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Mikäli potilaalla esiintyy haittavaikutuksia, Brevibloc-annosta voidaan pienentää tai valmisteen anto keskeyttää.

Useimmat havaitut haittavaikutukset ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Tärkein haittavaikutus on ollut hypotensio. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Huomioi: Haittavaikutusten esiintyminen on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ )

Tuntematon (Koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Elinjärjestelmä</b>	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	

yleinen:	anoreksia
tuntematon:	hyperkalemia, metabolinen asidoosi
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
yleinen:	depressio, ahdistus
melko harvinainen:	epänormaali ajattelu
<b>Hermosto</b>	
yleinen:	huimaus <sup>1</sup> , uneliaisuus, päänsärky, parestesiat, huomiohäiriö, sekavuustila, kiihtyneisyys
melko harvinainen:	pyörtäminen, kouristukset, puhehäiriö
<b>Silmät</b>	
melko harvinainen:	näön heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
melko harvinainen:	bradykardia, eteis-kammiokatkos, keuhkovaltimoverenpaineen nousu, sydämen vajaatoiminta, kammioolisälyönnit, nodaalirytmii, angina pectoris
hyvin harvinainen:	sinuspysähdys, asystolia
tuntematon:	kiihtynyt idioventrikulaarinen rytmi, sydämen koronaarispasmi, sydänpysähdys
<b>Verisuonisto</b>	
hyvin yleinen:	hypotensio
melko harvinainen:	perifeerinen iskemia, kalpeus, punastelu
hyvin harvinainen:	tromboflebiitti <sup>2</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
melko harvinainen:	hengenahdistus, keuhkoödeema, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, nenän tukkoisuus, rahinat, epätavalliset hengityssäät
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
yleinen:	pahoinvointi, oksentelu
melko harvinainen:	makuhäiriöt, dyspepsia, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
hyvin yleinen:	voimakas hikoilu <sup>1</sup>
melko harvinainen:	ihon värimuutokset <sup>2</sup> , eryteema <sup>2</sup>
hyvin harvinainen:	ihon nekroosi (ekstravasaaation takia) <sup>2</sup>
tuntematon:	psoriaasi <sup>3</sup> , angioödeema, urtikaria
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
melko harvinainen:	luu- ja lihaskivut <sup>4</sup>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
melko harvinainen:	virtsaumpi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
yleinen:	heikkous, väsymys, injektiokohdan reaktio, infuusiokohdan reaktio, infuusiokohdan tulehdus, infuusiokohdan kovettuma
melko harvinainen:	vilunväristykset, kuume, turvotus <sup>2</sup> , kipu <sup>2</sup> , infuusiokohdan polttelu, infuusiokohdan mustelmat
tuntematon:	infuusiokohdan flebiitti, infuusiokohdan vesirakkulat, rakkuloiden muodostuminen

<sup>1</sup> Huimaus ja voimakas hikoilu liittyvät matalan verenpaineen oireisiin.

<sup>2</sup> Liittyy injektio- ja infuusiokohdan reaktioihin.

<sup>3</sup> Beetasalpaajat voivat lääkeluokkana aiheuttaa psoriaasia joissakin tilanteissa tai pahentaa sitä.

<sup>4</sup> Sisältää lapaluun keskialueen kivun ja Tietzen oireyhtymän (kostokondriitin).

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Massiivisen tahattoman yliannostuksen tapauksia on esiintynyt Brevibloc-konsentraattiliuoksia käytettäessä. Jotkin näistä yliannostuksista ovat johtaneet kuolemaan ja toiset pysyvään vammaan. Aloitusannokset välillä 625 mg - 2,5 g (12,5–50 mg/kg) ovat johtaneet kuolemaan.

### ***Oireet***

Yliannostustapauksessa voi ilmetä seuraavia oireita: vaikea hypotensio, sinusbradykardia, eteis-kammio-katkos, sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki, sydänpysähdys, bronkospasmi, hengityksen vajaatoiminta, tajunnanmenetys tai kooma, kouristukset, pahoinvointi, oksentelu, hypoglykemia ja hyperkalemia.

### ***Hoito***

Brevibloc-valmisteen lyhyen eliminaation puoliintumisajan (noin 9 minuuttia) vuoksi ensimmäinen askel toksisuuden hoidossa on keskeyttää lääkkeen anto. Oireiden häviämisaika yliannostuksen jälkeen riippuu annostellusta Brevibloc-valmisteen määrästä. Tämä voi viedä pidempään kuin 30 minuuttia, kuten on havaittu keskeytettäessä Brevibloc-annostelu terapeuttisilla annostasoilla. Hengityksen tukeminen voi olla tarpeen. Havaittujen kliinisten vaikutusten perusteella seuraavia yleisiä toimenpiteitä on myös harkittava:

*Bradykardia:* atropiinia tai muuta antikolinergistä lääkettä on annettava laskimoon. Jos sydämen harvalyöntisyyttä ei pystytä hoitamaan riittävästi, tahdistin voi olla tarpeen.

*Bronkospasmi:* sumutettuja beeta<sub>2</sub>-sympatomimeettejä on annettava. Jos tämä ei riitä, laskimonsisäisen beeta<sub>2</sub>-sympatomimeetin tai aminofylliinin antoa voidaan harkita.

*Oireinen hypotensio:* nesteitä ja/tai verenpainetta nostavia aineita on annettava laskimoon.

*Kardiovaskulaarinen depressio tai sydänperäinen sokki:* diureetteja tai sympatomimeettejä voidaan antaa. Sympatomimeettiannos (riippuen oireista: dobutamiini, dopamiini, noradrenaliini, isoprenaliini jne.) riippuu hoidon vaikutuksesta.

Mikäli lisähoito on tarpeen, seuraavia lääkeaineita voidaan antaa laskimoon kliinisen tilanteen ja hoitavan lääkärin harkinnan perusteella:

- atropiini

- inotrooppiset aineet
- kalsium.

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset beetasalpaajat.

ATC-koodi: C07AB09

Brevibloc on beetaselektiivinen (kardioselektiivinen) adrenergistä reseptoria salpaava yhdiste. Hoitoannoksilla Brevibloc-valmisteella ei ole merkittävää sympatomimeettistä ominaisvaikutusta (ISA) tai solukalvoja stabiloivaa vaikutusta.

Brevibloc-valmisteen vaikuttava ainesosa, esmololihydrokloridi, liittyy kemiallisesti fenoksipropanoliamiini-luokan beetasalpaajiin.

Farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella Brevibloc-valmisteella on nopea vaikutuksen alku ja erittäin lyhyt vaikutuksen kesto, joten annosta voidaan säätää nopeasti.

Kun oikeaa aloitusannosta käytetään, steady-state-taso veressä saavutetaan viiden minuutin sisällä. Hoitovaikutus saavutetaan kuitenkin nopeammin kuin vakaa plasmapitoisuus. Infuusionopeutta voidaan sitten säätää halutun farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Brevibloc-valmisteella on tunnettu beetasalpaajien hemodynaaminen ja elektrofysiologinen vaikutus:

- sykkeen pieneminen levon ja liikunnan aikana
- isoprenaliinin aiheuttaman sykkeen nousun pieneminen
- sinussolmukkeeseen palautumisajan pidentyminen
- eteis-kammio-johtavuuden viivästyminen
- AV-intervallin pidentyminen normaalissa sinusrytmissä ja eteisstimulaation aikana ilman viivettä His-Purkinje-kudoksessa
- PQ-ajan pidentyminen, II asteen AV-katkoksen aiheuttaminen
- eteisten ja kammiodien toiminnan toipumisajan pidentyminen
- negatiivinen inotrooppinen vaikutus ja pienentynyt ejektiofraktio
- verenpaineen lasku

### Lapset

Kontrolloimaton farmakokineettinen/tehokkuustutkimus tehtiin 26 lapsipotilaalle, jotka olivat 2–16-vuotiaita ja joilla oli supraventrikulaarinen takykardia (SVT). Potilaille annettiin Brevibloc-aloitusannos 1 000 mikrog/kg, minkä jälkeen annettiin jatkuvana infuusiona 300 mikrog/kg/min. Supraventrikulaarinen takykardia loppui 65 %:lla potilaista viiden minuutin kuluessa esmololihoidon aloittamisesta.

Satunnaistetussa mutta kontrolloimattomassa annosvertailututkimuksessa valmisteen tehokkuus määritettiin 116 lapsipotilaalla, jotka olivat 1 viikon - 7 vuoden ikäisiä ja joilla oli hypertensiota aortan ahtauman korjauksen jälkeen. Potilaat saivat alkuinfusiona joko 125 mikrog/kg, 250 mikrog/kg tai 500 mikrog/kg, ja sen jälkeen jatkuvana infusiona vastaavasti 125 mikrog/kg/min, 250 mikrog/kg/min tai 500 mikrog/kg/min. Kolmen annosryhmän välillä ei esiintynyt merkittävää eroa verenpaineen laskussa. 54 % kaikista potilaista tarvitsi muuta lääkitystä kuin Brevibloc-valmistetta tyydyttävän verenpaineen hallinnan saavuttamiseen. Eri annosryhmien välillä ei esiintynyt merkittävää eroa tämän suhteen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### **Imeytyminen**

Esmololin farmakokinetiikka on lineaarinen terveillä aikuisilla ja plasmapitoisuus on verrannollinen käytettyyn annokseen. Jos aloitusannosta ei käytetä, steady-state-pitoisuus veressä saavutetaan 30 minuutin sisällä, kun annos on 50–300 mikrog/kg/min.

### **Jakautuminen**

Esmololin jakaantumisen puoliintumisaika on erittäin nopea, noin kaksi minuuttia.

Jakautumistilavuus on 3,4 l/kg.

Esmololihydrokloridi sitoutuu 55-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, kun taas happometaboliitista vain 10 % sitoutuu vastaavasti.

### **Biotransformaatio**

Esmololihydrokloridin metabolia on itsenäinen, kun annos on 50–300 mikrog/kg/min.

Esmololihydrokloridi metaboloituu esteraasien vaikutuksesta happamaksi metaboliitiksi (ASL-8123) ja metanoliksi. Tämä tapahtuu punasolujen esteraasien aikaansaamalla esteriryhmän hydrolyysillä.

### **Eliminaatio**

Eliminaation puoliintumisaika laskimoon annon jälkeen on noin 9 minuuttia.

Kokonaispuhdistuma on 285 ml/kg/min. Tämä on riippumaton maksan tai muiden elinten verenkierrosta. Esmololihydrokloridi erittyy munuaisten toimesta osittain muuttumattomana (alle 2 % annetusta määrästä) ja osittain happamana metaboliittina, jolla on heikko beetasalpausaktiiviteetti (alle 0,1 % esmololin beetasalpausaktiiviteetista). Hapan metaboliitti erittyy virtsaan ja sen puoliintumisaika on noin 3,7 tuntia.

### **Lapset**

Farmakokineettinen tutkimus tehtiin 22 lapsipotilaalle, jotka olivat 3–16-vuotiaita. Potilaille annettiin Brevibloc-aloitusannos 1 000 mikrog/kg, minkä jälkeen annettiin jatkuvana infusiona 300 mikrog/kg/min. Havaittu keskimääräinen koko kehon puhdistuma oli 119 ml/kg/min, jakautumistilavuus keskimäärin 283 ml/kg ja keskimääräinen lopullinen eliminaation puoliintumisaika 6,9 minuuttia, mitkä seikat viittaavat siihen, että Brevibloc-valmisteen kinetiikka lapsilla on samanlainen kuin aikuisten kinetiikka. Yksilöiden välillä havaittiin kuitenkin suurta vaihtelua.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Kaneilla on havaittu sikiötoksisuutta (lisääntynyttä sikiön resorptiota), mikä oli luultavasti Brevibloc-valmisteen aiheuttamaa. Tämä vaikutus havaittiin annoksilla, jotka olivat vähintään 10 kertaa korkeampia kuin hoitoannos. Tutkimuksia Brevibloc-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja sen peri- ja postnataalisiin vaikutuksiin ei ole tehty. Brevibloc-valmisteen ei havaittu olevan mutageeninen useissa *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa. Brevibloc-valmisteen turvallisuutta ei ole tutkittu pitkäkestoisissa tutkimuksissa.

## **6 FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumasettaatti  
Etikkahappo, väkevä  
Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi ja /tai suolahappo pH:n säätöön  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Yhteensopivuuskokeiden puuttuessa, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai natriumbikarbonaattiin.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Avatun valmisteen fysikaalinen ja kemiallinen säilyvyys on 24 tuntia 2-8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste olisi käytettävä heti lisäysten jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti lisäysten jälkeen, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei lisäyksiä ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Avatun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

10 ml Tyypin I keltainen lasinen injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulppa. Pakkauskoot: 3, 5, 10 ja 20 injektiopulloa.

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole kaupan.



## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Injektiopullo on tarkoitettu vain kerta-antoon. Kosketusta emäksiin on vältettävä. Tutki liuos silmämääräisesti ylimääräisten hiukkasten ja värjäytymisen varalta ennen antoa. Käytä vain, jos liuos on kirkas, väritön tai kellertävä. Käyttämätön neste ja injektiopullot on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Baxter Oy  
PL 119  
00181 Helsinki

## **8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

28253

## **9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.3.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.9.2012

## **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.01.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Brevibloc 10 mg/ml, injektionsvätska, lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Brevibloc 10 mg/ml, injektionsvätska, lösning innehåller 10 mg esmololhydroklorid per ml. Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg esmololhydroklorid.

Hjälpämnen: Detta läkemedel innehåller cirka 1,22 mmol (eller 28 mg) natrium per flaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljusgul lösning.

Lösningen har ett pH-värde på mellan 4,5 och 5,5 och en osmolaritet på cirka 300 mosm/l.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Supraventrikulär takykardi (utom vid preexcitationssyndrom) eller icke-kompensatorisk sinustakykardi

Brevibloc är indicerat för snabb kontroll av kammarfrekvensen hos patienter med förmaksflimmer eller förmaksfladder perioperativt, postoperativt eller under andra omständigheter, när kortsiktig kontroll över kammarfrekvensen med ett snabbverkande medel är önskvärt. Brevibloc är också indicerat vid icke-kompensatorisk sinustakykardi där den snabba hjärtfrekvensen enligt läkarens bedömning kräver specifik intervention.

- Takykardi och hypertoni i den perioperativa fasen

Behandling av takykardi och hypertoni under induktion av narkos och trakealintubation, under kirurgi, vid uppvakning ur narkos och under den postoperativa perioden, när läkaren bedömer att sådan specifik intervention anses vara indicerad.

Brevibloc är inte indicerat för användning hos barn i åldrarna upp till 18 år (se avsnitt 4.2)  
Brevibloc är inte avsett för kronisk användning.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Brevibloc 10 mg/ml injektionsvätska, lösning, är en bruksfärdig 10 mg/ml lösning som rekommenderas för intravenös administrering.

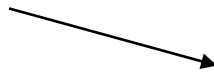
Denna doseringsform används för att administrera lämplig laddningsdos eller bolusdos av Brevibloc med hjälp av en manuell spruta.

### **SUPRAVENTRIKULÄR TAKYARYTMI (utom vid preexcitationssyndrom) ELLER ICKE-KOMPENSATORISK SINUSTAKYKARDI**

Doseringen av Brevibloc vid supraventrikulär takyarytmi bör titreras individuellt, i enlighet med flödesschemat nedan.

### Flödesschema för insättning och underhåll av behandlingen

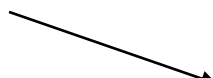
Infusion av laddningsdosen 500 mikrogram/kg/minut i 1 minut, DÄREFTER 50 mikrogram/kg/minut i 4 minuter.



**Vid önskad effekt**  
Underhållsdos 50 mikrogram/kg/minut

#### **Vid otillräcklig effekt efter 5 minuter**

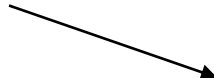
Upprepa dosen 500 mikrogram/kg/minut under 1 minut  
Därefter 100 mikrogram/kg/minut i 4 minuter.



**Vid önskad effekt**  
Underhållsdos 100 mikrogram/kg/minut

#### **Vid otillräcklig effekt efter 5 minuter**

Upprepa dosen 500 mikrogram/kg/minut under 1 minut  
Därefter 150 mikrogram/kg/minut i 4 minuter.



**Vid önskad effekt**  
Underhållsdos 150 mikrogram/kg/minut

#### **Vid otillräcklig effekt**

Upprepa dosen 500 mikrogram/kg/minut under 1 minut  
Öka därefter underhållsdosen till 200 mikrogram/kg/minut

### Laddningsdos

Det kan vara nödvändigt att justera laddningsdosen beroende på det hemodynamiska svaret (hjärtfrekvens, blodtryck).

### **Underhållsdos**

För en kontinuerlig och progressiv dosering ligger en effektiv underhållsdos mellan 50 och 200 mikrogram/kg/minut. Doser på 25 mikrogram/kg/minut kan tillämpas.

Det kan vara nödvändigt att justera underhållsdosen beroende på önskat hemodynamiskt svar.

Administrering av doser som är större än 200 mikrogram/kg/minut ger liten ytterligare hjärtfrekvenssänkande effekt och frekvensen av biverkningar ökar.

Laddningsdoser och underhållsdoser av Brevibloc att administrera för olika patienters kroppsvikt beskrivs i tabell 1 respektive tabell 2

**Tabell 1**  
**Volym Brevibloc 10 mg/ml som krävs för en FÖRSTA LADDNINGSDOS på 500 mikrogram/kg/minut**

<b>Patientens vikt (kg)</b>									
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
<b>Volym (ml)</b>	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

**Tabell 2**  
**Volym Brevibloc 10 mg/ml som krävs för att erhålla en UNDERHÅLLSDOS vid**  
**infusionshastighet mellan 12,5 och 300 mikrogram/kg/minut**

Patientens vikt (kg)	Infusionshastighet						
	12,5 µg/kg/min	25 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	300 µg/kg/min
	Mängd som ska administreras per timme för att uppnå doseringshastighet (ml/tim)						
40	3 ml/tim	6 ml/tim	12 ml/tim	24 ml/tim	36 ml/tim	48 ml/tim	72 ml/tim
50	3,75 ml/tim	7,5 ml/tim	15 ml/tim	30 ml/tim	45 ml/tim	60 ml/tim	90 ml/tim
60	4,5 ml/tim	9 ml/tim	18 ml/tim	36 ml/tim	54 ml/tim	72 ml/tim	108 ml/tim
70	5,25 ml/tim	10,5 ml/tim	21 ml/tim	42 ml/tim	63 ml/tim	84 ml/tim	126 ml/tim
80	6 ml/tim	12 ml/tim	24 ml/tim	48 ml/tim	72 ml/tim	96 ml/tim	144 ml/tim
90	6,75 ml/tim	13,5 ml/tim	27 ml/tim	54 ml/tim	81 ml/tim	108 ml/tim	162 ml/tim
100	7,5 ml/tim	15 ml/tim	30 ml/tim	60 ml/tim	90 ml/tim	120 ml/tim	180 ml/tim
110	8,25 ml/tim	16,5 ml/tim	33 ml/tim	66 ml/tim	99 ml/tim	132 ml/tim	198 ml/tim
120	9 ml/tim	18 ml/tim	36 ml/tim	72 ml/tim	108 ml/tim	144 ml/tim	216 ml/tim

1 ml Brevibloc motsvarar 10 mg esmolol.

När önskad hjärtfrekvens eller "end-point" med avseende på säkerhet (t.ex. sänkt blodtryck) närmar sig skall laddningsdosen UTESLUTAS och den stegvisa dosen minskas till en underhållsinfusion från 50 mikrogram/kg/minut till 25 mikrogram/kg/minut eller lägre. Om det behövs kan intervallet mellan titreringsstegen ökas från 5 till 10 minuter.

### **PERIOPERATIV TAKYKARDI OCH HYPERTONI**

För perioperativ takykardi och hypertoni kan dosregimen variera enligt följande:

**För intraoperativ behandling** – under narkos när omedelbar kontroll krävs:

- Ges en bolusinjektion på 80 mg under 15 till 30 sekunder, följd av infusion med 150 mikrogram/kg/minut. Titra infusionshastigheten efter behov upp till 300 mikrogram/kg/minut. Vilken infusionsvolym som krävs för olika patientvikter anges i tabell 2.

**Efter uppvakning ur narkos**

- Ges en infusion på 500 mikrogram/kg/minut i 4 minuter, följt av infusion med 300 mikrogram/kg/minut. Vilken infusionsvolym som krävs för olika patientvikter anges i tabell 2.

### **I postoperativa situationer där det finns tid för titrering ges laddningsdosen**

- En laddningsdos på 500 mikrogram/kg/minut ges under 1 minut före varje titreringssteg för att ge en snabb verkningsstart. Använd titreringsstegen 50, 100, 150, 200, 250 och 300 mikrogram/kg/minut som ges under 4 minuter och stoppa vid önskad terapeutisk effekt. Vilken infusionsvolym som krävs för olika patientvikter anges i tabell 2.

### **Rekommenderad maxdos:**

- För tillräcklig kontroll av blodtrycket kan högre doser (250–300 mikrogram/kg/min) krävas. Säkerheten vid doser över 300 mikrogram/kg/min har inte studerats i tillräcklig omfattning.

### **Potentiella effekter att vara medveten om vid dosering med Brevibloc:**

Vid en oönskad effekt kan doseringen av Brevibloc minskas eller sättas ut helt. Farmakologiska oönskade effekter bör upphöra inom 30 minuter

Om en lokal reaktion på infusionsstället utvecklas ska ett alternativt infusionsställe användas, försiktighet bör iaktas för att undvika extravasation.

Administrering av Brevibloc längre än 24 timmar har inte utvärderats. Infusionstider som överstiger 24 timmar bör endast användas med försiktighet.

Det rekommenderas att infusionen avbryts gradvis då risk föreligger att takykardin och hypertonin kan återkomma. Som med alla betablockerare, där utsättningseffekter inte kan uteslutas, ska försiktighet iaktas vid snabbt avbrytande av administrering av Brevibloc till patienter med kranskärlssjukdom (CAD).

### **Ersättning av behandling med Brevibloc med alternativa läkemedel**

När patienterna uppnått adekvat hjärtfrekvens med stabil klinisk status kan övergång till alternativa läkemedel (exempelvis antiarytmimedel eller kalciumantagonister) ske.

### **Dosminskning:**

När Brevibloc ska ersättas med alternativa läkemedel bör läkaren noga beakta anvisningarna till det alternativa läkemedel som valts och minska doseringen av Brevibloc enligt följande:

- Under den första timmen efter den första dosen av det alternativa läkemedlet minskas infusionshastigheten av Brevibloc till hälften (50 %).
- Efter administrering av den andra dosen av det alternativa läkemedlet ska patientens behandlingssvar övervakas, och om tillfredsställande kontroll bibehålls under den första timmen kan infusionen av Brevibloc avbrytas.

## Ytterligare doseringsinformation

När önskad terapeutisk effekt eller "end-point" med avseende på säkerhet (t.ex. sänkt blodtryck) närmar sig skall laddningsdosen upphöra och den stegvisa dosen minskas till 12,5 till 25 mikrogram/kg/minut. Om så önskas kan också intervallet mellan titreringsstegen ökas från 5 till 10 minuter.

Behandling med Brevibloc bör avbrytas om puls eller blodtryck sjunker för fort eller överstiger säkerhetsgränsen. När patientens hjärtfrekvens och blodtryck har återgått till en acceptabel nivå återupptas administrering av Brevibloc utan ny laddningsdos och med en lägre underhållsdos.

## Särskilda populationer

### *Äldre*

Äldre personer ska behandlas med försiktighet och med en lägre startdos.

Specifika studier på äldre har ej utförts. Analys av data från 252 patienter över 65 år visade emellertid inga skillnader i farmakodynamisk effekt jämfört med data från patienter under 65.

### *Patienter med njursvikt*

Då syrametaboliten i Brevibloc utsöndras oförändrad via njurarna skall försiktighet iaktas vid infusionsbehandling på patienter med njursvikt. Utsöndringen av syrametaboliten minskas signifikant hos patienter med njursjukdom i sista stadiet. Halveringstiden för eliminering ökar cirka tio gånger det normala och plasmanivåerna blir avsevärt förhöjda.

### *Patienter med leversvikt*

Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs vid leversvikt, eftersom esteras i de röda blodkropparna spelar huvudrollen vid metabolismen av Brevibloc.

### *Barn*

Säkerhet och effekt för Brevibloc för barn i åldern upp till 18 år har ännu inte fastställts. Därför är Brevibloc inte indicerat för barn (se avsnitt 4.1). Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

## 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, mot något hjälpämne eller andra betablockerare (möjlig korskänslighet mellan betablockerare)
- Allvarlig sinusbradykardi (mindre än 50 slag per minut)
- Sjukt sinus-syndrom, svåra störningar av AV-nodal ledningsförmåga (utan pacemaker), AV-blockering av andra eller tredje graden
- Kardiogen chock
- Allvarlig hypotoni
- Okompenserad hjärtsvikt

- Samtidig eller nyligen genomförd intravenös administrering av verapamil. Brevibloc får inte administreras inom 48 timmar efter utsättande av verapamil (se avsnitt 4.5).
- Obehandlat feokromocytom
- Pulmonär hypertoni
- Akut astmaattack
- Metabolisk acidosis.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Varningar

Det rekommenderas att blodtrycket och EKG observeras kontinuerligt på alla patienter som behandlas med Brevibloc.

Användning av Brevibloc för att kontrollera kammarresponsen hos patienter med supraventrikulära arytmier bör göras med försiktighet om patienten har försämrad hemodynamisk funktion eller tar andra läkemedel som minskar något eller allt av följande: perifert motstånd, myokardiell fyllning, myokardiell sammandragningsförmåga eller spridning av elektriska impulser i myokardium. Trots den snabba verkan och effekten av Brevibloc kan allvarliga reaktioner förekomma, inklusive medvetslöshet, kardiogen chock och hjärtstillestånd. Flera dödsfall har rapporterats vid komplexa kliniska tillstånd, där Brevibloc sannolikt användes för att kontrollera kammarfrekvensen.

Den vanligaste biverkningen är hypotoni, vilken är dosrelaterad men kan förekomma vid alla dosnivåer. Detta kan vara allvarligt. I händelse av en hypotoniepisod ska infusionshastigheten minskas eller, om så krävs, infusionen avbrytas helt. Hypotoni är vanligtvis reversibel (inom 30 minuter efter att administreringen av Brevibloc har avbrutits). I vissa fall kan ytterligare åtgärder vara nödvändiga för att återställa blodtrycket. Hos patienter med lågt systoliskt blodtryck krävs extra försiktighet vid dosjustering samt under underhållsinfusionen.

Bradykardi, inklusive allvarlig bradykardi och hjärtstillestånd har förekommit vid användning av Brevibloc. Brevibloc ska användas med särskild försiktighet hos patienter med långsam puls före behandling och endast när de potentiella fördelarna anses överväga riskerna.

Brevibloc är kontraindicerat för patienter med befintlig allvarlig sinusbradykardi (se avsnitt 4.3). Om pulsfrekvensen minskar till under 50-55 slag per minut i vila och patienten upplever symptom som är relaterade till bradykardi ska dosen minskas eller administreringen stoppas.

Sympatisk stimulering är nödvändigt för att stödja cirkulationsfunktionen vid kronisk hjärtsvikt. Betablockering medför en potentiell risk för ytterligare minskad myokardiell sammandragningsförmåga och kan leda till mer allvarlig hjärtsvikt. Fortsatt nedsättning av myokardium med betablockerande medel under en längre tidsperiod kan, i vissa fall, leda till hjärtsvikt.



Försiktighet bör vidtagas när Brevibloc ges till personer med nedsatt hjärtfunktion. Vid första tecken eller symtom på förestående hjärtsvikt ska Brevibloc sättas ut. Även om avbrytning av behandling bör vara tillräckligt på grund av den korta halveringstiden för eliminering av Brevibloc kan specifik behandling övervägas (se avsnitt 4.9). Brevibloc är kontraindikerad till personer med okompenserad hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

På grund av den negativa effekten på ledningstiden ska betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med hjärtblock av första graden eller andra retledningsrubbingar (se avsnitt 4.3).

Brevibloc ska användas med försiktighet och endast efter förbehandling med alfareceptorblockerare till patienter med feokromocytom (se avsnitt 4.3).

Försiktighet bör iakttas när Brevibloc används för behandling av hypertoni följt av inducerad hypertermi.

Patienter med bronkospasmisk sjukdom ska i allmänhet inte behandlas med betablockerare. På grund av dess relativa beta-1-selektivitet och titrerbarhet ska Brevibloc användas med försiktighet på patienter med bronkospasmisk sjukdom. Eftersom beta-1-selektiviteten inte är absolut ska emellertid Brevibloc titreras noggrant för att uppnå minsta möjliga effektiva dos. I händelse av bronkospasm ska infusionen omedelbart avbrytas och en beta-2-agonist administreras om det behövs.

Om patienten redan behandlas med ett medel som stimulerar beta-2-receptorn kan det bli nödvändigt att omvärdera doseringen av detta medel.

Brevibloc ska användas med försiktighet till patienter med väsningar eller astma i anamnesen.

### **Försiktighetsåtgärder**

Brevibloc bör ges med försiktighet till diabetiker eller vid misstänkt eller konstaterad hypoglykemi. Betablockerare kan dölja prodromalsymtomen på hypoglykemi, exempelvis takykardi. Yrsel och svettningar påverkas troligen inte. Samtidig användning av betablockerare och diabetesmedel kan förstärka diabetesmedlens effekt (blodsockersänkning) (se avsnitt 4.5).

Reaktioner vid infusionsstället har förekommit vid användning av både Brevibloc 10 mg/ml och 20 mg/ml. Dessa reaktioner inkluderar irritation och inflammation vid infusionsstället samt mer allvarliga reaktioner, exempelvis tromboflebit, nekros och blåsbildning, i synnerhet i samband med extravasation (se avsnitt 4.8). Infusion av Brevibloc i små vener eller genom fjärilskateter bör undvikas. Om en lokal reaktion på infusionsstället utvecklas ska ett alternativt infusionsställe användas.

Betablockerare kan öka antalet och längden på anginaattacker hos patienter med Prinzemetals angina på grund av icke motverkad alfareceptormedierad kärlsammandragning i kranskärnen. Icke-selektiva betablockerare ska inte användas på dessa patienter, och beta-1-selektiva blockerare ska endast användas med yttersta försiktighet.

Hos hypovolemiska patienter kan Brevibloc förstärka reflex takyardi och öka risken för cirkulatorisk kollaps. Brevibloc ska därför användas med försiktighet till sådana patienter.

Hos patienter med perifera cirkulationsstörningar (Raynauds sjukdom eller syndrom, claudicatio intermittens) ska betablockerare användas med stor försiktighet, eftersom dessa tillstånd kan förvärras.

Vissa betablockerare, särskilt de som administreras intravenöst, inklusive Brevibloc, har förknippats med ökade kaliumnivåer i serum och hyperkalemi. En ökad risk föreligger hos patienter med riskfaktorer som nedsatt njurfunktion och de som behandlas med hemodialys.

Betablockerare kan öka såväl känsligheten mot allergener som svårighetsgraden på anafylaktiska reaktioner. Patienter som använder betablockerare kan vara opåverkbara av de vanliga doserna av epinefrin som används för behandling av anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.5).

Betablockerare har förknippats med utvecklingen av psoriasis eller psoriasisliknande utbrott och med förvärrande av psoriasis. Hos patienter med psoriasis eller psoriasis i släkten ska betablockerare endast administreras efter noga övervägande av de potentiella fördelarna och riskerna.

Betablockerare, till exempel propranolol och metoprolol, kan dölja vissa kliniska tecken på hypertyreoidism (till exempel takyardi). Plötsligt utsättande av befintlig behandling med betablockerare hos patienter som löper risk att eller misstänks utveckla tyreotoxikos kan utlösa en tyreotoxisk kris och dessa patienter måste följas noga.

Detta läkemedel innehåller ca 1,22 mmol (28 mg) natrium per injektionsvätska. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Försiktighet ska alltid iakttas när Brevibloc används tillsammans med andra läkemedel mot hypertoni eller andra läkemedel som kan orsaka hypotoni eller bradykardi: effekterna av Brevibloc kan förstärkas eller så kan biverkningar i form av hypotoni eller bradykardi kan förvärras.

Kalciumantagonister som exempelvis verapamil och i mindre utsträckning diltiazem har en negativ påverkan på sammandragningsförmågan och AV-överledningen. Kombinationen ska inte ges till patienter med avvikande överledningsförmåga, och Brevibloc ska inte administreras inom 48 timmar efter utsättande av verapamil (se avsnitt 4.3).

Kalciumantagonister som exempelvis dihydropyridinderivat (t.ex. nifedipin) kan öka risken för hypotoni. Hos patienter med hjärtinsufficiens som behandlas med en kalciumantagonist kan behandling med betablockerare leda till hjärtsvikt. Noggrann titrering av Brevibloc och lämplig hemodynamisk övervakning rekommenderas.

Samtidig användning av Brevibloc och klass I-antiarytmika (t.ex. disopyramid, kinidin) och amiodaron kan ha en förstärkande effekt på överledningstiden i förmaket och ha en negativ inotrop effekt.

Samtidig användning av Brevibloc och insulin eller orala läkemedel mot diabetes kan förstärka den blodsockersänkande effekten (särskilt hos icke-selektiva betablockerare). Beta-adrenerg blockad kan förhindra uppkomsten av tecken på hypoglykemi (takykardi), men andra symtom som yrsel och svettningar kanske inte döljs.

Anestetika: i situationer där patientens volymstatus är osäker eller läkemedel mot hypertoni används samtidigt kan reflex takykerdi förstärkas och risken för hypotoni öka. Fortsatt betablockering minskar risken för arytmi under induktion och intubering. Narkosläkaren bör informeras om patienten behandlas med annan betablockerare utöver Brevibloc. De blodtryckssänkande effekterna av inhalationsanestetika kan öka i närvaro av Brevibloc. Doseringen av någon av substanserna kan modifieras efter behov för att bibehålla önskvärd hemodynamisk effekt.

Kombination av Brevibloc med ganglionblockerande läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten.

NSAID kan minska betablockerares blodtryckssänkande effekter.

Särskild försiktighet måste iakttagas när floktafenin eller amisulprid används samtidigt med betablockerare.

Samtidig administrering av tricykliska antidepressiva medel (t.ex. imipramin och amitriptylin), barbiturater och fenotiaziner (t.ex. klorpromazin) samt andra antipsykotiska medel (t.ex. klozapin) kan öka den blodtryckssänkande effekten. Doseringen av Brevibloc bör justeras nedåt för att undvika oväntad hypotoni.

När betablockerare används kan patienter som löper risk för anafylaktiska reaktioner reagera starkare vid exponering för allergener (oavsiktlig eller i diagnos- eller behandlingssyfte). Patienter som använder betablockerare kan vara opåverkbara av de vanliga doserna av epinefrin som används för behandling av anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Effekterna av Brevibloc kan motverkas genom sympatomimetiska läkemedel med betaadrenerg antagonistaktivitet vid samtidig administrering. Dosen för respektive medel kan behöva anpassas baserat på patientens respons eller användning av andra terapeutiska medel övervägas.

Katekolaminuttömmande medel, t.ex. reserpin, kan ha en additiv effekt om de ges tillsammans med betablockerande medel. Patienter som behandlas samtidigt med Brevibloc och ett katekolaminuttömmande medel ska därför observeras noggrant för tecken på hypotoni eller uttalad bradykardi, som kan leda till yrsel, synkope eller postural hypotoni.

Användning av betablockerare med moxonidin eller alfa-2-agonister (till exempel klonidin) ökar risken för återkommande hypertoni vid utsättande. Om klonidin eller moxonidin används i kombination med betablockerare och båda ska avbrytas, avbryt först betablockeraren och sedan klonidin eller moxonidin efter några dagar. Användningen av betablockerare med mjöldrygederivat kan leda till allvarlig perifer vasokonstriktion och hypertoni.

Data från en interaktionsstudie av Brevibloc och warfarin visade att samtidig administrering av Brevibloc och warfarin inte påverkar plasmanivåerna av warfarin. Koncentrationerna av Brevibloc var emellertid obestämbar högre när det gavs tillsammans med warfarin.

När intravenöst digoxin och Brevibloc administrerats samtidigt på friska frivilliga försökspersoner ökade blodnivåerna av digoxin med 10-20 % vid vissa tidpunkter. Kombinationen av digitalisglykosider och Brevibloc kan öka AV-överledningstiden. Digoxin påverkade inte Breviblocs farmakokinetik.

När interaktionen mellan intravenöst morfin och Brevibloc studerades på friska försökspersoner sågs inga effekter på blodnivåerna av morfin. Steady state-nivåerna i blodet av Brevibloc ökade med 46 % i närvaro av morfin, men inga andra farmakokinetiska parametrar förändrades.

Effekten av Brevibloc på varaktigheten av suxametonklorid- eller mivakurium-inducerad neuromuskulär blockad har studerats på patienter inför operation. Brevibloc påverkade inte inträdandet av den neuromuskulära blockaden genom suxametonklorid, men varaktigheten på den neuromuskulära blockaden förlängdes från 5 minuter till 8 minuter. Brevibloc förlängde måttligt den kliniska varaktigheten (18,6%) och återhämtningsindex (6,7%) av mivakurium.

Även om de interaktioner som observerats i studier av warfarin, digoxin, morfin och suxametonklorid eller mivakurium inte har någon större klinisk betydelse ska Brevibloc titreras med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med warfarin, digoxin, morfin, suxametonklorid eller mivakurium.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### ***Graviditet***

Det finns begränsade data från behandling av gravida kvinnor med esmololhydroklorid. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av esmololhydroklorid under graviditet rekommenderas ej.

Baserat på det farmakologiska verkningssättet ska, under den senare delen av graviditeten, biverkningar på fostret och det nyfödda barnet (särskilt hypoglykemi, hypotoni och bradykardi) beaktas.

Om behandling med Brevibloc bedöms vara nödvändigt ska det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Det nyfödda barnet måste övervakas noga.

##### ***Amning***

Esmololhydroklorid ska inte användas under amning.

Det är okänt om esmololhydroklorid/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

##### ***Fertilitet***

Det finns inga data om effekterna av esmolol på fertiliteten.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

#### 4.8 Biverkningar

Om biverkningar förekommer bör dosen av Brevibloc minskas eller Brevibloc sättas ut.

De flesta av de biverkningar som observerats har varit milda och övergående. Den mest betydelsefulla har varit hypotoni. Följande biverkningar står listade enligt frekvens och organklassificering (SOC) enligt MedDRA.

Frekvensen definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Anorexi			Hyperkalcemi Metabol acidosis
Psykiska störningar		Depression Ångest	Onormala tankar		
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel <sup>1</sup> Sömnighet Huvudvärk Parestesi Uppmärksamhetsstörning Förvirringstillstånd Agitation	Synkope Krampanfall Talstörningar		
Ögon			Nedsatt syn		
Hjärtat			Bradykardi Atrioventrikulär blockering Ökat lungartärtryck Hjärtsvikt Ventrikulära extrasystolier Nodal rytm Angina pectoris	Sinusstopp Asystole	Tilltagande idioventrikulär rytm Koronar arteriospasm Hjärtstillestånd
Blodkärl	Hypotoni		Perifer ischemi Blekhet Rodnad	Tromboflebit <sup>2</sup>	

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné Lungödem Bronkospasm Väsningar Nästappa Ronki Krepitationer		
Magtarmkanalen		Illamående Kräkningar	Dysgeusi Dyspepsi Förstoppning Muntorrhet Buksmärta		
Hud och subkutan vävnad	Diafores <sup>1</sup>		Hudmissfärgning <sup>2</sup> Erytem <sup>2</sup>	Hudnekros <sup>2</sup> (på grund av extravasation)	Psoriasis <sup>3</sup> Angioödem Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskuloskeletal smärta <sup>4</sup>		
Njurar och urinvägar			Urinretention		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Asteni Trötthet Reaktion på injektionsstället och/eller infusionsstället Inflammation vid infusionsstället Induration vid infusionsstället	Frossa Feber Ödem <sup>2</sup> Värk <sup>2</sup> Brännande känsla vid infusionsstället Ekkymos vid infusionsstället		Flebit vid infusionsstället Vesiklar vid infusionsstället Blåsbildning <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yrsel och diafores är förknippade med symtomatisk hypotoni.

<sup>2</sup> I samband med reaktioner på injektions- och infusionsstället.

<sup>3</sup> Betablockerare som läkemedelsklass kan orsaka psoriasis i vissa situationer, eller förvärra den.

<sup>4</sup> Inkluderar skapulär smärta och kostokondrit.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Fall av oavsiktlig överdosering med koncentrerade lösningar av Brevibloc har inträffat. Vissa av dessa överdoseringar har lett till dödlig utgång, medan andra lett till bestående funktionsnedsättning. Laddningsdoser i storleksområdet 625 mg till 2,5 g (12,5 till 50 mg/kg) har varit dödliga.

### ***Symtom***

Vid överdosering kan följande symtom förekomma: allvarlig hypotoni, sinusbradykardi, atrioventrikulär blockering, hjärtinsufficiens, kardiogen chock, hjärtstillestånd, bronkospasm, respiratorisk insufficiens, minskad medvetandegrad till koma, krampanfall, illamående, kräkningar, hypoglykemi och hyperkalemi.

### ***Behandling***

På grund av den korta halveringstiden för eliminering av Brevibloc (cirka 9 minuter) ska det första steget i hantering av toxicitet vara att avbryta administreringen av läkemedlet. Hur lång tid det tar innan symtomen försvinner efter en överdosering beror på hur stor mängd Brevibloc som administrerats. Det kan ta längre tid än de 30 minuter som observerats vid utsättning av terapeutiska dosnivåer av Brevibloc. Andningshjälp kan bli nödvändig. Baserat på de observerade kliniska effekterna ska dessutom följande allmänna åtgärder övervägas.

*Bradykardi:* atropin eller något annat antikolinergiskt medel ska ges intravenöst. Om bradykardin inte kan behandlas tillfredsställande kan en pacemaker bli nödvändig.

*Bronkospasm:* nebuliserade beta-2-sympatomimetiska medel ska ges. Om detta inte räcker kan ett intravenöst beta-2-sympatomimetiskt medel eller aminofyllin övervägas.

*Symtomatisk hypotoni:* vätska och/eller en pressorsubstans ska ges intravenöst.

*Kardiovaskulär depression eller kardiell chock:* diuretika eller sympatomimetika kan administreras. Doseringen av sympatomimetika (beroende på symtom: dobutamin, dopamin, noradrenalin, isoprenalin etc.) beror på den terapeutiska effekten.

Om ytterligare behandling krävs kan följande medel ges intravenöst, baserat på den kliniska situationen och behandlande läkares bedömning:

- Atropin
- Inotropiska medel
- Kalciumjoner

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerande medel, selektiva.

ATC-kod: C07AB09

Brevibloc är ett betaselektivt (kardioselektivt) adrenergt receptorblockerande medel. Vid terapeutiska doser har Brevibloc ingen signifikant inneboende sympatomimetisk aktivitet (ISA) eller membranstabiliserande aktivitet.

Esmololhydroklorid, den aktiva substansen i Brevibloc, är kemiskt besläktad till betablockerarklassen fenoxipropanolaminer.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna har Brevibloc snabb effekt och en mycket kort verkningsstid, vilket medför att dosen snabbt kan justeras.

När lämplig laddningsdos används uppnås steady state-blodnivåer inom 5 minuter. Den terapeutiska effekten uppnås emellertid snabbare än den stabila plasmakoncentrationen. Infusionshastigheten kan därefter justeras för att uppnå önskad farmakologisk effekt.

Brevibloc har betablockerarnas kända hemodynamiska och elektrofysiologiska effekter:

- Minskad hjärtfrekvens under vila och motion
- Minskning av isoprenalin-orsakad ökning av hjärtfrekvensen
- Ökad återställningstid för SA-noden
- Fördröjd AV-överledning
- Förlängd AV-intervall med normal sinusrytm och under förmaksstimulering utan fördröjning i His-Purkinje-vävnaden
- Förlängd PQ-tid, inducering av AV-blockering grad II
- Förlängd funktionell refraktärperiod i förmak och kammare
- Negativ inotrop effekt med minskad ejektionsfraktion
- Minskat blodtryck

#### **Barn**

En okontrollerad farmakokinetisk/effektivitetsstudie genomfördes på 26 pediatrika patienter mellan 2 och 16 år med supraventrikulär takykardi (SVT). En laddningsdos på 1 000 mikrogram/kg Brevibloc administrerades, följt av en kontinuerlig infusion av 300 mikrogram/kg/minut. SVT upphörde hos 65 % av patienterna inom 5 minuter efter starten av esmolol.

I en randomiserad men okontrollerad dosjämförelsestudie undersöktes effekten på 116 pediatrika patienter mellan 1 vecka och 7 år med hypertoni efter operation av aortakoarktation. Patienterna fick en initial infusion på antingen 125 mikrogram/kg, 250 mikrogram/kg eller 500 mikrogram/kg, följt av en kontinuerlig infusion av 125 mikrogram/kg/minut, 250 mikrogram/kg/minut eller 500 mikrogram/kg/minut. Det förelåg ingen signifikant skillnad i den hypotensiva effekten mellan de 3



doseringsgrupperna. 54 % av alla patienterna behövde annan medicinerings än Brevibloc för att uppnå en tillfredsställande blodtrycks kontroll. Det förelåg ingen uppenbar skillnad med avseende på de olika doseringsgrupperna.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Kinetiken för esmolol är linjär hos friska vuxna, plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. Om ingen laddningsdos används uppnås steady-state blodkoncentration inom 30 minuter vid doser på 50 till 300 mikrogram/kg per minut.

### Distribution

Distributionshalveringstiden för esmololhydroklorid är mycket snabb, cirka 2 minuter.

Distributionsvolymen är 3,4 l/kg.

Esmololhydroklorid binds till 55 % till humant plasmaprotein, jämfört med endast 10 % för syrametaboliten.

### Metabolism

Metabolismen av esmololhydroklorid är oberoende när dosen är mellan 50 och 300 mikrogram/kg/minut.

Esmololhydroklorid metaboliseras genom esteras till en syrametabolit (ASL-8123) och metanol. Detta sker genom hydrolys av estergruppen genom esteras i de röda blodkropparna.

### Eliminering

Elimineringshalveringstiden efter intravenös administrering är ungefär 9 minuter.

Total clearance är 285 ml/kg/minut, oberoende av cirkulationen i levern eller andra organ. Esmololhydroklorid utsöndras via njurarna, delvis oförändrad (mindre än 2 % av den administrerade mängden), delvis som en syrametabolit som har en svag (mindre än 0,1 % jämfört med esmolol) betablockerande aktivitet. Syrametaboliten utsöndras i urinen och har en halveringstid på cirka 3,7 timmar.

### Barn

En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 pediatrika patienter mellan 3 och 16 år. En laddningsdos på 1 000 mikrogram/kg Brevibloc administrerades, följt av en kontinuerlig infusion av 300 mikrogram/kg/minut. Observerad genomsnittlig total kropps clearance var 119 ml/kg/minut, den genomsnittliga distributionsvolymen var 283 ml/kg och den genomsnittliga slutliga elimineringshalveringstiden var 6,9 minuter, vilket tyder på att kinetiken för Brevibloc hos barn liknar den hos vuxna. Stora skillnader mellan olika individer observerades dock.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga teratogena effekter har observerats vid djurstudier. Hos kaniner har en toxisk effekt på embryon observerats (en ökning av fosterresorption), vilken sannolikt orsakades av Brevibloc. Denna effekt observerades vid doser som var minst 10 gånger högre än den

terapeutiska dosen. Inga studier har utförts av effekten av Brevibloc på fertiliteten eller av peri- och postnatale effekter. Brevibloc visade sig inte vara mutagen vid flera testsystem *in vitro* och *in vivo*. Säkerheten för Brevibloc har inte undersökts i långsiktiga studier.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumacetat  
Koncentrerad ättiksyra  
Natriumklorid  
Natriumhydroxid och/eller saltsyra för pH-justering  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller natriumbikarbonatlösning.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Öppnad produkt är fysikalisk och kemiskt stabil under 24 timmar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C - 8°C, om inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.  
För förvaringsanvisningar för lösningen, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 ml i bärnstensfärgad glasflaska typ I med bromobutylgummipropp.  
Förpackningsstorlekar:  
3, 5, 10 och 20 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Varje flaska är avsedd för engångsbruk. Undvik kontakt med alkaliska ämnen. Inspektera lösningen visuellt med avseende på missfärgning och främmande partiklar före administrering. Endast en klar och färglös eller lätt färgad lösning får användas. Ej använt läkemedel och behållarna skall hanteras enligt gällande anvisningar.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Baxter Oy  
PB 119  
00181 Helsingfors

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28253

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28.3.2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 1.9.2012

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.01.2021