

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brevibloc 10 mg/ml infuusioneste, liuos

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Brevibloc 10 mg/ml infuusioneste, liuos sisältää 10 mg esmololihydrokloridia yhdessä millilitrassa. Yksi 250 ml:n pussi sisältää 2500 mg esmololihydrokloridia.

Apuaineet: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 30,45 mmol (tai 700 mg) natriumia infuusiopussia kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Liuksen 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

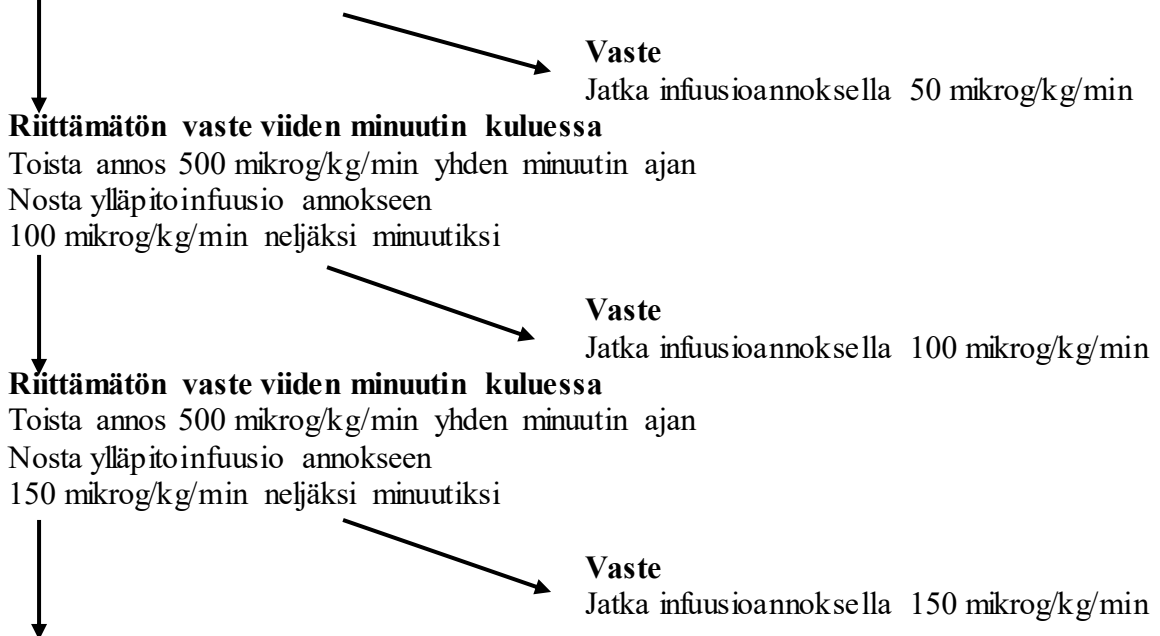
Brevibloc 10 mg/ml infuusioneste, liuos on sellaisenaan käyttövalmis iso-osmoottinen liuos, joka suositellaan annettavaksi laskimoon.

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.



Riittämätön vaste

Toista annos 500 mikrog/kg/min yhden minuutin ajan
Nosta ylläpitoinfuusio annokseen 200 mikrog/kg/min ja jatka tällä annoksella

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.

Aloitussannos 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

	<i>Potilaanpaino (kg)</i>								
	<i>40</i>	<i>50</i>	<i>60</i>	<i>70</i>	<i>80</i>	<i>90</i>	<i>100</i>	<i>110</i>	<i>120</i>
<i>Tilavuus (ml)</i>	<i>2</i>	<i>2,5</i>	<i>3</i>	<i>3,5</i>	<i>4</i>	<i>4,5</i>	<i>5</i>	<i>5,5</i>	<i>6</i>

Taulukko 2
Brevibloc 10 mg/ml tilavuus, joka tarvitaan
YLLÄPITOANNOKSIIN infuusionopeudella 12.5 - 300 mikrog/kg/minuutti

<i>Potilaan paino (kg)</i>	<i>Infuusioannosnopeus</i>						
	<i>12.5 mikrog/kg/min</i>	<i>25 mikrog/kg/min</i>	<i>50 mikrog/kg/min</i>	<i>100 mikrog/kg/min</i>	<i>150 mikrog/kg/min</i>	<i>200 mikrog/kg/min</i>	<i>300 mikrog/kg/min</i>
	<i>Tunnissa annosteltava määrä annosnopeuden saavuttamiseksi (ml / h)</i>						
<i>40</i>	<i>3 ml/h</i>	<i>6 ml/h</i>	<i>12 ml/h</i>	<i>24 ml/h</i>	<i>36 ml/h</i>	<i>48 ml/h</i>	<i>72 ml/h</i>
<i>50</i>	<i>3,75 ml/h</i>	<i>7,5 ml/h</i>	<i>15 ml/h</i>	<i>30 ml/h</i>	<i>45 ml/h</i>	<i>60 ml/h</i>	<i>90 ml/h</i>
<i>60</i>	<i>4,5 ml/h</i>	<i>9 ml/h</i>	<i>18 ml/h</i>	<i>36 ml/h</i>	<i>54 ml/h</i>	<i>72 ml/h</i>	<i>108 ml/h</i>
<i>70</i>	<i>5,25 ml/h</i>	<i>10,5 ml/h</i>	<i>21 ml/h</i>	<i>42 ml/h</i>	<i>63 ml/h</i>	<i>84 ml/h</i>	<i>126 ml/h</i>
<i>80</i>	<i>6 ml/h</i>	<i>12 ml/h</i>	<i>24 ml/h</i>	<i>48 ml/h</i>	<i>72 ml/h</i>	<i>96 ml/h</i>	<i>144 ml/h</i>
<i>90</i>	<i>6,75 ml/h</i>	<i>13,5 ml/h</i>	<i>27 ml/h</i>	<i>54 ml/h</i>	<i>81 ml/h</i>	<i>108 ml/h</i>	<i>162 ml/h</i>
<i>100</i>	<i>7,5 ml/h</i>	<i>15 ml/h</i>	<i>30 ml/h</i>	<i>60 ml/h</i>	<i>90 ml/h</i>	<i>120 ml/h</i>	<i>180 ml/h</i>
<i>110</i>	<i>8,25 ml/h</i>	<i>16,5 ml/h</i>	<i>33 ml/h</i>	<i>66 ml/h</i>	<i>99 ml/h</i>	<i>132 ml/h</i>	<i>198 ml/h</i>
<i>120</i>	<i>9 ml/h</i>	<i>18 ml/h</i>	<i>36 ml/h</i>	<i>72 ml/h</i>	<i>108 ml/h</i>	<i>144 ml/h</i>	<i>216 ml/h</i>

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 infuusioannos tarvittaessa enintään

annokseen 300 mikrog/kg/min. Eripainoisille potilaille tarvittava infuusiomäärä on annettu taulukossa 2.

Herääminen anestesiasta

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

Postoperatiivisissa tapauksissa, kun aikaa annostitruukseen 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 askeleeseen asti, kunnes haluttu hoitovaikutus saavutetaan. Eripainoisille potilaille tarvittava infuusiomäärä on annettu taulukossa 2.

Suosittelun 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-infusioita 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:

- Ensimmäisen tunnin sisällä vaihtoehtoisen lääkkeen ensimmäisestä annoksesta vähennä Brevibloc-infuusionopeutta puolella (50 %).

- 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.

Erityisryhmät

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 erittyi munuaisten kautta muuttumattomana. Happaman aineenvaihduntatuotteen erittyminen pienenee huomattavasti potilailla, joilla on 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 varmistettu. Tämän vuoksi Brevibloc-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille (ks. kohta 4.1). Parhaillaan 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)

- sairaa sinus -oireyhtymä; vaikea AV-solmukkeeseen 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 tajunnanmenetykset, 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 aloitusannosta 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 kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa ja beetasalpauksella on potentiaalinen vaara heikentää sydänlihaksen supistuvuutta lisää ja siten pahentaa sydämen vajaatoimintaa. Jatkuva sydänlihaksen lamaaminen vaimentaminen beetasalpaajilla voi ajan myötä joissakin tapauksissa johtaa sydämen vajaatoimintaan.

Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, kun Brevibloc-valmistetta käytetään 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, asianmukaista hoitoa voidaan myös harkita (ks. kohta 4.9). Brevibloc on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kompensoimaton 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 beeta₁-selektiivisyyden ja annosteltavuuden vuoksi Brevibloc-valmistetta voidaan käyttää varovasti näillä potilailla. Koska beeta₁-selektiivisyys ei kuitenkaan ole täydellistä, Brevibloc-valmisteen annos on titrattava huolellisesti, jotta saadaan pienin mahdollinen tehokas annos. Bronkospasmin ilmaantuessa, infuusio on lopetettava välittömästi ja beeta₂-agonistia on annettava tarvittaessa.

Jos potilaalla on jo käytössä beeta₂-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).

Infuusio kohdan reaktioita on esiintynyt käytettäessä Brevibloc-valmistetta sekä annoksella 10 mg/ml että 20 mg/ml. Näitä reaktioita ovat olleet infuusio kohdan ärsytys ja tulehdus sekä vaikeammat reaktiot, kuten tromboflebiitti, nekroosi ja rakkuloiden muodostus, erityisesti liittyen ekstravasatioon (ks. kohta 4.8). Infusointia pieniin

verisuoniin tai perhoskatetrin kautta on siten vältettävä. Jos potilaalle kehittyy paikallinen infuusiokohtaan 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 beeta₁-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, katkokävely), 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 30,45 mmol (tai 700 mg) natriumia pussia 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 johtumishäiriötä, 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-lääkkeet: Tilanteissa, joissa potilaan nestetilavuudesta ei ole varmaa tietoa tai potilas saa samanaikaisesti hypertensiolääkkeitä, refleksitakykardia voi vaimentua ja verenpaineen laskun riski suurentua. Beetasalpauksen jatkaminen pienentää rytmihäiriöriskiä induktion ja intuboinnin aikana. Anestesia-lääkärille 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 trisyklisen 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-valmisteen 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 alfa₂-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-valmisteen ja varfariinin yhteisvaikutustutkimuksen tulokset osoittivat, että samanaikainen Brevibloc-valmisteen ja varfariinin anto ei muuta varfariinin pitoisuutta 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 % nousu. Digitalisglykosidien ja Brevibloc-valmisteen yhdistelmä voi pidentää eteis-kammio-johtumisaikaa. Digoksiini ei vaikuttanut Brevibloc-valmisteen farmakokinetiikkaan.

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

Brevibloc-valmisteen 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 pidentäisi kohtalaisesti mivakuurin kliinistä kestoä (18,6 %) ja toipumisindeksiä (6,7 %).

Vaikka varfariini-, digoksiini-, morfiini-, suksametonikloridi- tai mivakuuritutkimuksissa 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. Vastasyntynyttä 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)

Elinjärjestelmä	
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
yleinen:	anoreksia
tuntematon:	hyperkalemia, metabolinen asidoosi
Psyykkiset häiriöt	
yleinen:	depressio, ahdistus
melko harvinainen:	epänormaali ajattelu
Hermosto	
yleinen:	huimaus ¹ , uneliaisuus, päänsärky, parestesiat, huomiohäiriö, sekavuustila, kiihtyneisyys
melko harvinainen:	pyörtyminen, kouristukset, puhehäiriö
Silmät	
melko harvinainen:	näön heikkeneminen
Sydän	
melko harvinainen:	bradykardia, eteis-kammiokatkos, keuhkovaltimo verenpaineen nousu, sydämen vajaatoiminta, kammiolisälyönnit, nodaalirytmii, angina pectoris
hyvin harvinainen:	sinuspysähdys, asystolia
tuntematon:	kiihtynyt idioventrikulaarinen rytmi, sydämen koronaarispasmi, sydänpysähdys
Verisuonisto	
hyvin yleinen:	hypotensio
melko harvinainen:	perifeerinen iskemia, kalpeus, punastelu
hyvin harvinainen:	tromboflebiitti ²
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
melko harvinainen:	hengenahdistus, keuhkoödeema, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, nenän tukkoisuus, rahinat, epätavalliset hengityssäät
Ruoansulatuselimistö	
yleinen:	pahoinvointi, oksentelu
melko harvinainen:	makuhäiriöt, dyspepsia, ummetus, suun kuivuminen, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudος	
hyvin yleinen:	voimakas hikoilu ¹
melko harvinainen:	ihon värimuutokset ² , eryteema ²
hyvin harvinainen:	ihon nekroosi (ekstravasaation takia) ²
tuntematon:	psoriaasi ³ , angioödeema, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinainen:	luu- ja lihaskivut ⁴
Munuaiset ja virtsatiet	
melko harvinainen:	virtsaumpi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleinen:	heikkous, väsymys, injektiokohdan reaktio, infuusiokohdan reaktio, infuusiokohdan tulehdus, infuusiokohdan kovettuma
melko harvinainen:	vilunväristykset, kuume, turvotus ² , kipu ² , infuusiokohdan polttelu, infuusiokohdan mustelmat
tuntematon:	infuusiokohdan flebiitti, infuusiokohdan vesirakkulat, rakkuloiden muodostuminen ²

¹ Huimaus ja voimakas hikoilu liittyvät matalan verenpaineen oireisiin.

² Liittyy injektio- ja infuusiokohdan reaktioihin.

³ Beetasalpaajat voivat lääkeluokkana aiheuttaa psoriaasia joissakin tilanteissa tai pahentaa sitä.

⁴ Sisältää lapaluun keskialueen kivun ja Tietzen oireyhtymän (kostokondriitin)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 beeta₂-sympatomimeettejä on annettava. Jos tämä ei riitä, laskimonsisäisen beeta₂-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 Farmakodyna miikka

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 fenoksiopropanoliamiini-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 pieneneminen levon ja liikunnan aikana
- isoprenaliinin aiheuttaman sykkeen nousun pieneneminen
- sinusolmukkeen palautumisajan pidentyminen
- eteis-kammio-johdavuuden viivästäminen
- AV-intervallin pidentyminen normaalissa sinusrytmissä ja eteisstimulaation aikana ilman viivettä His-Purkinje-kudoksessa
- PQ-ajan pidentyminen, II asteen AV-katkoksen aiheuttaminen
- eteisten ja kammioiden 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 esmololihoitoa 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 alkuinfuusiona joko 125 mikrog/kg, 250 mikrog/kg tai 500 mikrog/kg, ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona 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 infuusiona 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 sikiötöksisyyttä (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 postnataalisiiin 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 Kestoaika

Valmiste Viaflo-pussissa: 21 kuukautta.

Valmiste IntraVia-pussissa: 24 kuukautta.

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. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Avatun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

250 ml:aa infuusioliuosta polypropeenista (PP), polyamidista (PA) ja polyeteenistä (PE) koostuvasta pussissa, jossa on kaksinkertainen polyeteeni (PE) porttisysteemi ja päällyspussi, joka koostuu läpinäkyvästä keltaisesta kalvosta/läpinäkymättömästä alumiinifoliosta/foliopäällyspussista. Pakkauskoko on yksi pussi.

250 ml:aa infuusioliuosta polyolefiinipussissa (PO), jossa on kaksinkertaiset polyvinyylilokloridi (PVC) portit ja läpinäkymätön alumiinifolio/foliopäällyspussi. Pakkauskoko on yksi pussi.

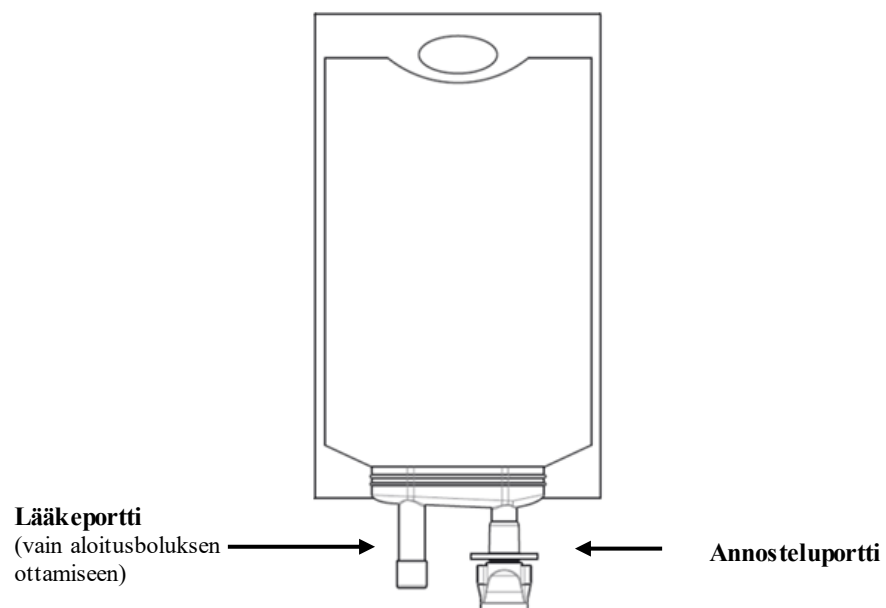
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Brevibloc 10 mg/ml infuusioneste, liuos on 250 ml:n pussissa, joka on valmiskäyttöinen ja jossa on kaksi porttia, lääkeportti ja annosteluportti.

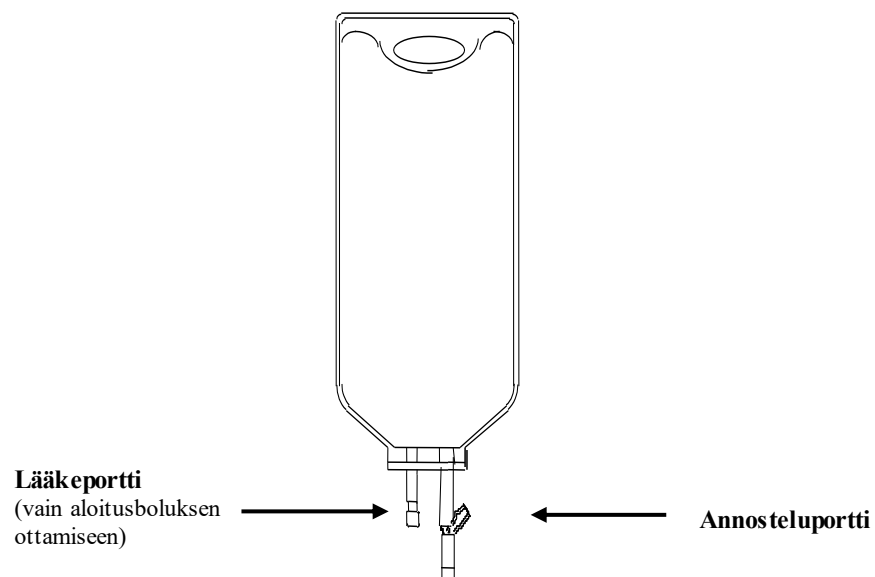
Brevibloc 10 mg/ml infuusionesteen, liuoksen kohdalla lääkeporttia on käytettävä vain aloitusboluksen ottamiseen pussista; lääkeporttia ei ole tarkoitettu toistuvaan boluksen antoon. Käytä aseptista tekniikkaa, kun otat bolusannoksen. Älä lisää mitään muita lääkkeitä Brevibloc 10 mg/ml infuusioneste, liuokseen.

Kukin pussi on vain potilaskohtaiseen käyttöön. Kun portin suojus on rikottu ja tuotetta otettu, pussi on käytettävä 24 tunnin sisällä. Käyttämätön neste ja pussit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Osittain käytettyjä pusseja ei saa käyttää uudelleen.

Kuva 1. Kaksiporttinen Viaflo-pussi



Kuva 2. Kaksiporttinen IntraVia-pussi



VAROITUS

Pusseja ei saa liittää sarjaan. Sarjaan liittäminen voi aiheuttaa ilmaembolian, joka johtuu ensimmäiseen pussiin jääneen ilman siirtymisestä eteenpäin, ennen kuin liuoksen annostelu toisesta pussista on loppunut.

AVAAMINEN

Poista päällyspussi vasta juuri ennen käyttöä. Älä käytä, jos päällyspussi on avattu tai vaurioitunut. Päällyspussi on kosteussuoja. Sisäpussi pitää liuoksen steriilinä.

Revi päällyspussi loven kohdalta ja poista esisekoitettu pussi. Muovissa voi olla himmeitä kohtia, jotka johtuvat steriloinnin aikana imeytyneestä kosteudesta. Tämä on normaalia eikä vaikuta liuoksen laatuun tai turvallisuuteen. Himmeys poistuu vähitellen.

Tarkista sisäpussi vuotojen varalta puristelemalla sitä napakasti. Jos pussi vuotaa, hävitä se, koska liuos ei tällöin ehkä enää ole steriili. Tutki liuos silmämääräisesti ylimääräisten hiukkasten ja värjäytymisen varalta ennen annostelua. Käytä vain, jos liuos on kirkas, väritön tai kellertävä.

Älä lisää mitään lisäaineita Brevibloc 10 mg/ml infuusionesteeseen.

LASKIMOON ANNOSTELUN VALMISTELU (käytä aseptista tekniikkaa)

1. Ripusta pussi ripustussilmukasta.
2. Irrota muovisuojus pussin pohjassa olevasta annosteluportista.
3. Kiinnitä infuusiovälineistö. Katso letkuston mukana toimitetut täydelliset ohjeet.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28252

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.1.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.9.2012

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELTS NAMN

Brevibloc 10 mg/ml, infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Brevibloc 10 mg/ml, infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg esmololhydroklorid per ml. Varje 250 ml påse innehåller 2500 mg esmololhydroklorid.

Hjälpämnen: Detta läkemedel innehåller cirka 30,45 mmol (eller 700 mg) natrium per infusionspåse.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, 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

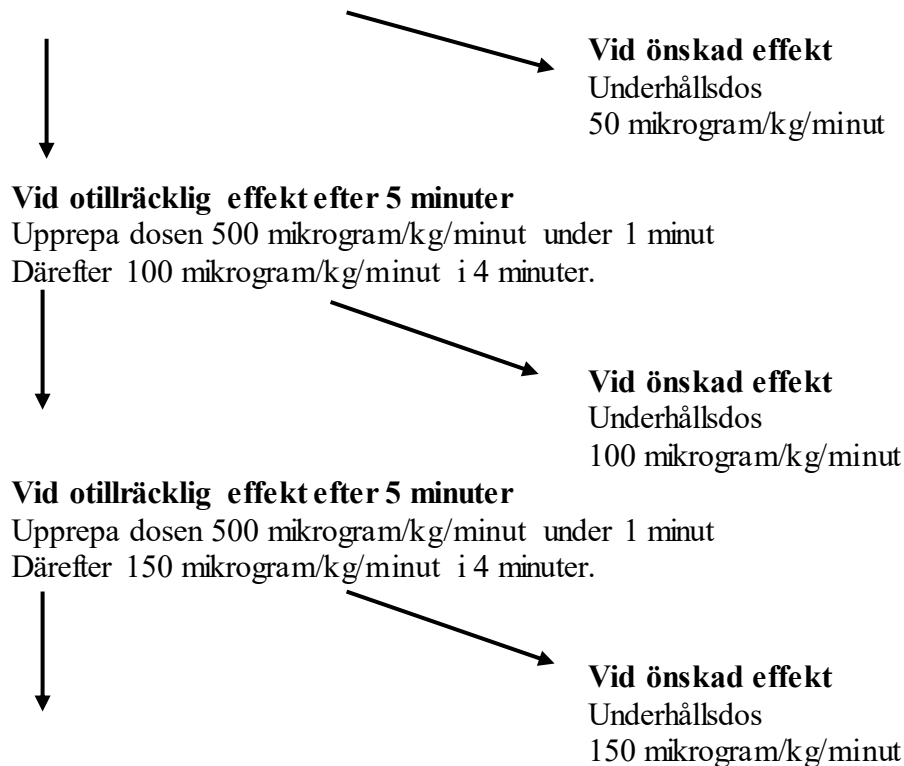
Brevibloc 10 mg/ml infusionsvätska, lösning, är en bruksfärdig 10 mg/ml iso-osmotisk lösning som rekommenderas för intravenös administrering.

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 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

Patientens vikt (kg)									
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Volym (ml)	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 infusionshastigheter 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 önskad effekt kan doseringen av Brevibloc minskas eller sättas ut helt. Farmakologiska önskade 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 hypertoni 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 iakttagas vid infusionsbehandling på patienter med njursvikt. Utsöndringen av syrametaboliten minskar 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 symptom 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 kontraindicerat 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 retledningsrubbningar (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 till 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 Prinzemets angina på grund av icke motverkad alfareceptormedierad kärlsammandragning i kranskärlet. 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 refleks-takykardi 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 metaprolol, kan dölja vissa kliniska tecken på hypertyreoidism (till exempel takykardi). 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 30,45 mmol (700 mg) natrium per påse. 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 takykardi förstärkas och risken för hypotoni öka. Fortsatt betablockering minskar risken för arytmier 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 betablockerarens 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 oönskad 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 betablockaren 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- och 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 %) samt återhämtningsindex (6,7 %) av mivakurium.

Även om de interaktioner som observerats i studier av warfarin, digoxin, morfin, 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 verknings sättet 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 bröstmjolk. 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	
Metabolism och nutrition	
vanliga:	anorexi
ingen känd frekvens:	hyperkalcemi, metabol acidosis
Psykiska störningar	
vanliga:	depression, ångest
mindre vanliga:	onormala tankar
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga:	yrsel ¹ , sömnhet, huvudvärk, parestesi, uppmärksamhetsstörning, förvirringstillstånd, agitation
mindre vanliga:	synkope, krampanfall, talstörningar
Ögon	
mindre vanliga:	nedsatt syn
Hjärtat	
mindre vanliga:	bradykardi, atrioventrikulär blockering, ökat lungartärtryck, hjärtsvikt, ventrikulära extrasystolier, nodal rytm, angina pectoris
mycket sällsynta:	sinusstopp, asystole
ingen känd frekvens:	tilltagande idioventrikulär rytm, koronar arteriospasm, hjärtstillestånd
Blodkärl	
mycket vanliga:	hypotoni
mindre vanliga:	perifer ischemi, blekhet, rodnad
mycket sällsynta:	tromboflebit ²
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
mindre vanliga:	dyspné, lungödem, bronkospasm, väsningar, nästäppa, ronki, krepitationer
Magtarmkanalen	
vanliga:	illamående, kräkningar
mindre vanliga:	dysgeusi, dyspepsi, förstoppning, muntorrhet, buksmärtor
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga:	diafores ¹
mindre vanliga:	hudmissfärgning ² , erytem ²
mycket sällsynta:	hudnekros (på grund av extravasation) ²
ingen känd frekvens:	psoriasis ³ , angioödem, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
mindre vanliga:	muskuloskeletala smärta ⁴
Njurar och urinvägar	
mindre vanliga:	urinretention

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
vanliga:	asteni, trötthet, reaktion på injektionsstället och/eller infusionsstället, inflammation vid infusionsstället, induration vid infusionsstället
mindre vanliga:	frossa, feber, ödem ² , värk ² , brännande känsla vid infusionsstället, ekkymos vid infusionsstället
ingen känd frekvens:	flebit vid infusionsstället, vesiklar vid infusionsstället, blåsbildning ²

¹ Yrsel och diafores är förknippade med symtomatisk hypotoni.

² I samband med reaktioner på injektions- och infusionsstället.

³ Betablockerare som läkemedelsklass kan orsaka psoriasis i vissa situationer, eller förvärra den.

⁴ 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

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) adrenerg 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
- Förlängt 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 1000 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 blodtryckskontroll. 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 1000 mikrogram/kg Brevibloc administrerades, följt av en kontinuerlig infusion av 300 mikrogram/kg/minut. Observerad genomsnittlig total kroppsclarence 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 mutagent 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

Behållare Viaflo: 21 månader.

Behållare IntraVia: 24 månader

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. Förvara i skydd mot kyla. Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar för lösningen, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 ml infusionsvätska, lösning, i en påse av polypropylen (PP), polyamid (PA) och polyeten (PE) med ett dubbelt polyeten (PE) portsystem i en transparent överpåse av bärnstensfärgad film/ogenomskinlig aluminiumfolie/folie överpåse. Förpackningsstorlek om 1 påse.

250 ml infusionsvätska, lösning, i en påse av polyolefin (PO) med dubbla portar av polyvinylklorid (PVC) i en genomskinlig aluminiumfolie/folie överpåse av folie. Förpackningsstorlek 1 påse.

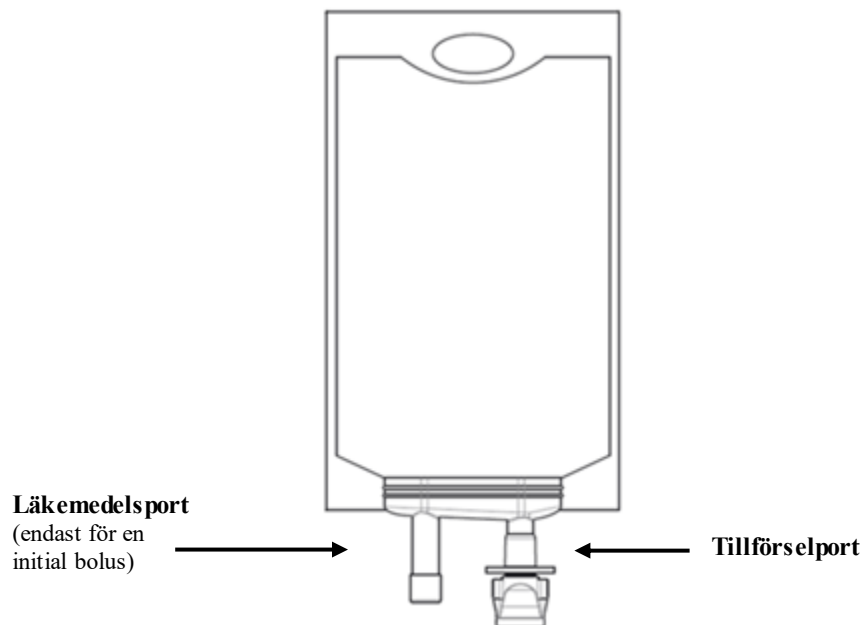
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Brevibloc 10 mg/ml infusionsvätska, lösning, tillhandahålls i 250 ml påsar som är bruksfärdiga påsar med två portar, en läkemedelsport och en tillförselport.

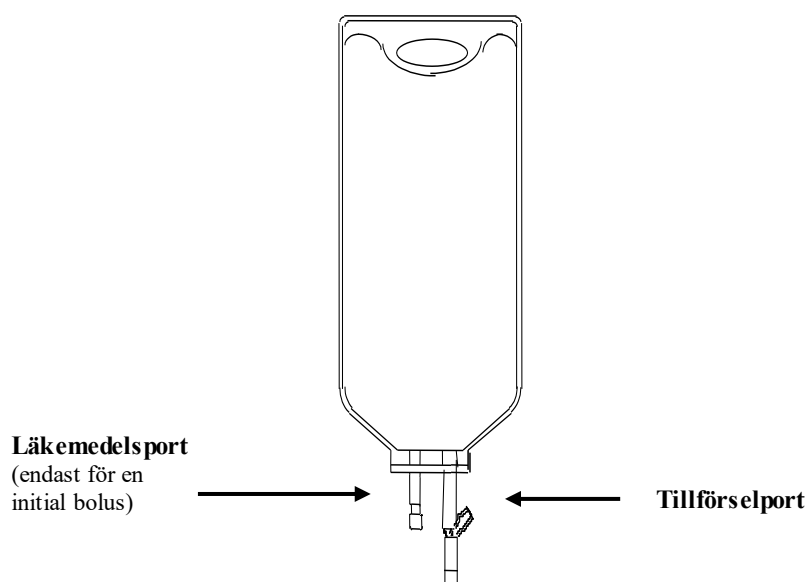
När det gäller Brevibloc 10 mg/ml infusionsvätska, lösning, ska läkemedelsporten endast användas för att dra en initial bolus från påsen. Läkemedelsporten är inte avsedd för upprepad bolusadministrering. Använd aseptisk teknik när bolusdosen dras. Tillsätt inte några andra läkemedel i Brevibloc 10 mg/ml infusionsvätska, lösning.

Varje påse är endast avsedd för enpatientsbruk. Så snart förslutningen på porten har brutits och produkten tagits ut ur behållaren ska påsen användas inom 24 timmar. Ej använt läkemedel och behållarna skall hanteras enligt gällande anvisningar. Återanslut inte delvis förbrukade påsar.

Figur 1. Viaflo påse med dubbla portar



Figur 2. IntraVia påse med dubbla portar



OBS!

Använd inte plastbehållare i seriekoppling. Sådan användning kan leda till luftemboli på grund av att kvarvarande luft kan dras från den primära behållaren innan administreringen av vätska från den sekundära behållaren är avslutad.

ÖPPNA PÅSEN

Avlägsna inte ytterpåsen förrän strax före användning. Får ej användas om ytterpåsen öppnats tidigare eller är skadad. Ytterpåsen utgör en fuktbarriär. Innerpåsen bibehåller lösningens sterilitet.

Riv upp ytterpåsen vid skåran och ta ut den förblandade påsen. Viss ogenomskinlighet av plasten kan observeras på grund av att fukt absorberats under steriliseringsprocessen. Detta är normalt och påverkar inte lösningskvaliteten eller säkerheten. Ogenomskinligheten minskar efter hand.

Kontrollera om det finns små läckor genom att trycka ordentligt på innerpåsen. Om läckor upptäcks skall lösningen kasseras eftersom den inte längre är steril. Inspektera lösningen visuellt med avseende på missfärgning och främmande partiklar före administrering. Endast en klar och färglös eller lätt färgad lösning får användas.

Gör inga tillsatser till Brevibloc 10 mg/ml infusionsvätska, lösning.

FÖRBEREDELSE FÖR INTRAVENÖS ADMINISTRERING (använd aseptisk teknik)

1. Häng upp behållaren i upphängningsöglan.
2. Avlägsna plastskyddet från tillförselporten i behållarens botten:
3. Sätt fast infusionsaggregatet. Se de fullständiga anvisningar som medföljer förpackningen.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
PB 119
00181 Helsingfors

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28252

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.1.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 1.9.2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.11.2022