

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 LÄKEMEDELIFORM

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 administreringssätt

Dosering

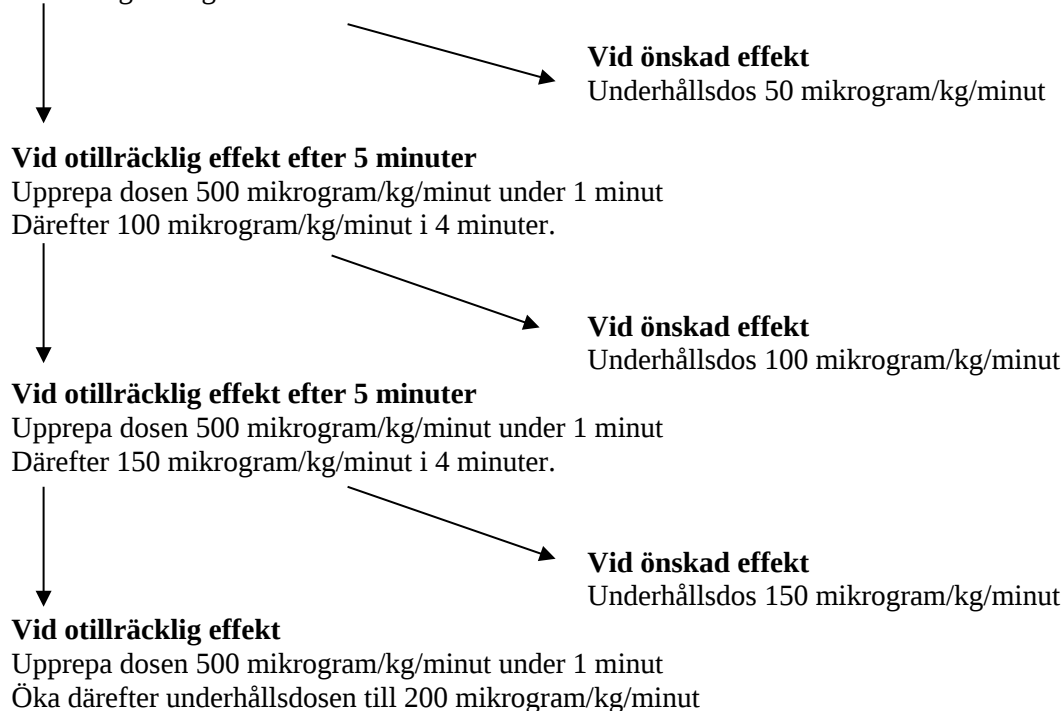
Brevibloc 10 mg/ml infusionsvätska, lösning, är en bruksfärdig 10 mg/ml iso-osmotisk lösning som rekommenderas för intravenös administrering.

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.



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, följt av infusion med 150 mikrogram/kg/minut. Titrera 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 iakttagas 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 iakttas vid snabbt avbrytande av administrering av Brevibloc till patienter med kranskärslsjukdom (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 iakttas 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 symtom 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 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 retledningsrubbnings (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 Prinzemetals angina på grund av icke motverkad alfareceptormedierad kärlsammandragning i kranskärlen. 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 symptom som yrsel och svettningar kanske inte döljs.

Anestetika: i situationer där patientens volymstatus är osäker eller läkemedel mot hypertoni används samtidigt kan reflextakykardi 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 iakttas 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 betablockaren och sedan klonidin eller moxonidin efter några dagar.

Användningen av betablockerare med mjöldryglederivat 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	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Anorexi			Hyperkalcemi Metabol acidosis
Psykiska störningar		Depression Ängest	Onormala tankar		
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel ¹ 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
Blodkäril	Hypotoni		Perifer ischemi Blekhet Rodnad	Tromboflebit ²	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné Lungödem Bronkospasm Väsningar Nästäppa Ronki Krepitationer		
Magtarmkanalen		Illamående Kräkningar	Dysgeusi Dyspepsi Förstoppning Muntorrhet Buksmärtor		

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Diafores ¹		Hudmissfärgning ² Erytem ²	Hudnekros ² (på grund av extravasation)	Psoriasis ³ Angioödem Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskuloskeletala smärta ⁴		
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 Fever Ödem ² Värk ² Brännande känsla vid infusionsstället Ekkymos vid infusionsstället		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 nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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 fenoxypromanolaminer.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna har Brevibloc snabb effekt och en mycket kort verkningstid, 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 medicineringsgrupp. 54 % av alla patienterna behövde annan medicineringsgrupp 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 kroppsclearance 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. Förpackningsstorlek om 1 påse.

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

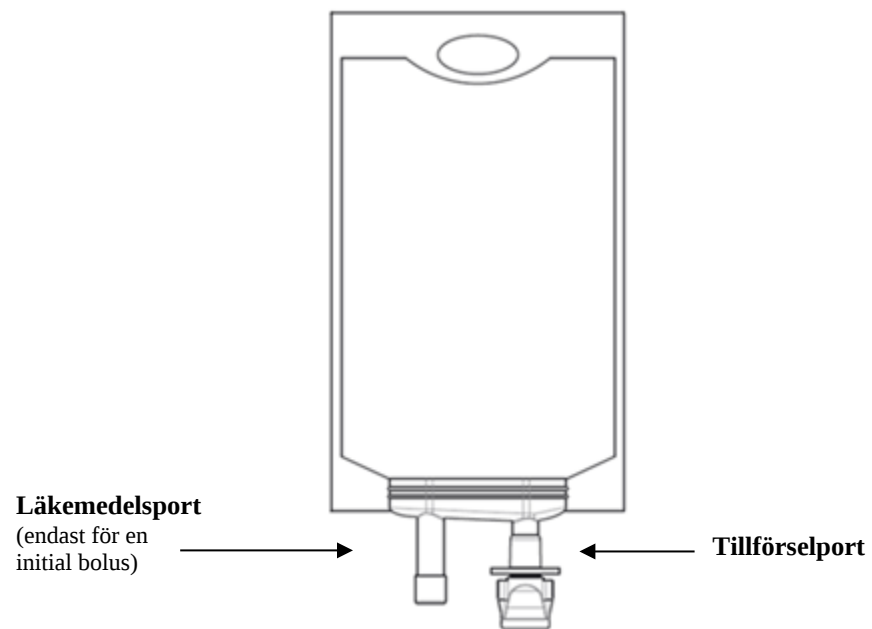
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

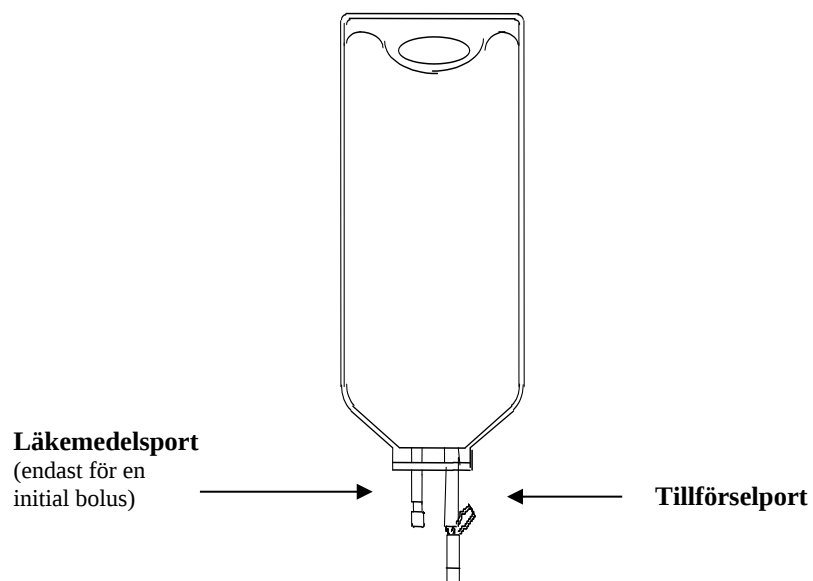
När det gäller Brevibloc 10 mg/ml infusionsvätska, lösning, ska läkemedelsporten endast användas för att dra en initial bolus från påsen. Läkemedelsporten är inte avsedd för upprepad bolusadministrering. Använd aseptisk teknik när bolusdosen dras. Tillsätt inte några andra läkemedel i Brevibloc 10 mg/ml 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 plasticskyddet från tillförselporten i behållarens botten:
3. Sätt fast infusionsaggregatet. Se de fullständiga anvisningar som medföljer förpackningen.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB
Box 3090
103 61 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43534

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-12-03/2012-09-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-01