

1 LEGEMIDLETS NAVN

Brevibloc 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Brevibloc 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg esmololhydroklorid per ml.
Hver pose på 250 ml inneholder 2500 mg esmololhydroklorid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Dette legemidlet inneholder ca. 30,45 mmol (eller 700 mg) natrium per pose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til lys gul oppløsning.

Oppløsningen har en pH på mellom 4,5 og 5,5 og en osmolaritet på ca. 300 mOsm/l.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Supraventrikulær takykardi (bortsett fra pre-eksitasjonssyndromer) eller ikke-kompensatorisk sinustakykardi

Brevibloc er indisert for rask kontroll av ventrikkelfrekvens hos pasienter med atrieflimmer eller -flutter i peroperative, postoperative eller andre tilstander der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel er ønskelig. Brevibloc er også indisert ved ikke-kompensatorisk sinustakykardi der den raske hjerterytmen etter legens vurdering krever spesielle tiltak.

- Takykardi og hypertensjon som oppstår i den perioperative fasen

Behandling av takykardi og hypertensjon som oppstår under induksjon av anestesi og trakeal intubasjon, under kirurgi, ved oppvåkning fra anestesi, og i den postoperative perioden der det etter legens vurdering kreves slike spesielle tiltak.

Brevibloc er ikke indisert for bruk til barn under 18 år (se pkt 4.2).

Brevibloc er ikke indisert til bruk ved kroniske tilstander.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

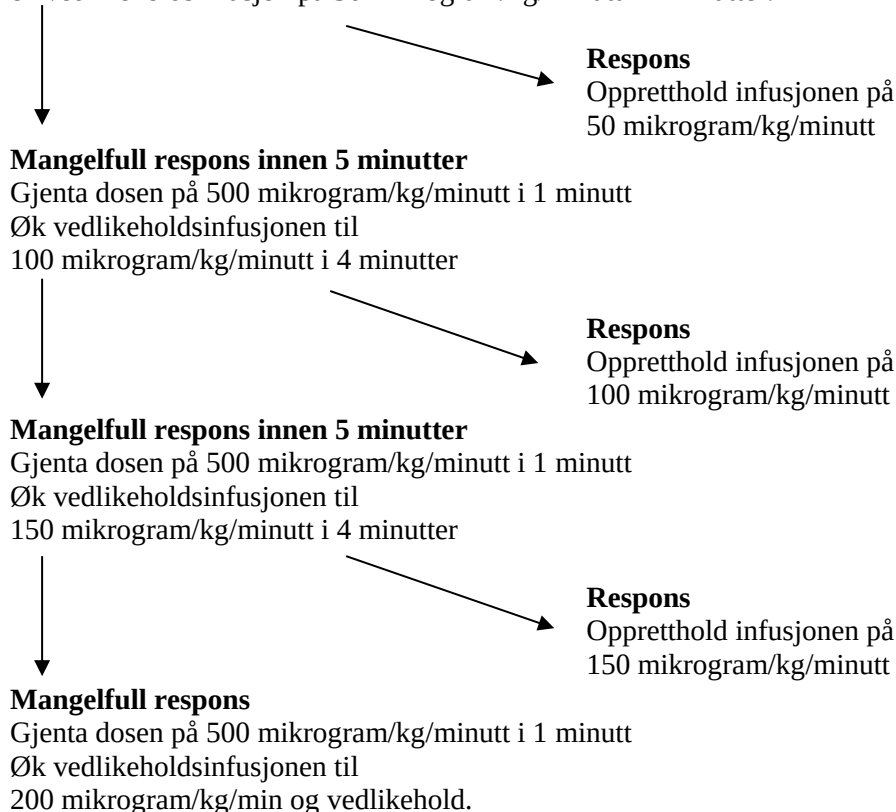
Brevibloc 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er en bruksklar 10 mg/ml iso-osmotisk oppløsning, anbefalt til intravenøs administrasjon.

SUPRAVENTRIKULÆR TAKYARYTMI (bortsett fra pre-eksitasjonssyndromer) ELLER IKKE-KOMPENSATORISK SINUSTAKYKARDI

Doseringen av Brevibloc ved supraventrikulær takyarytmi skal titreres individuelt som angitt i flytskjemaet nedenfor.

Flytskjema for initiering og vedlikehold av behandling

Infusjon av startdose på 500 mikrogram/kg/minutt i 1 minutt, **deretter** en vedlikeholdsinfusjon på 50 mikrogram/kg/minutt i 4 minutter.



Startdose

Justering av startdosen kan være nødvendig avhengig av hemodynamisk respons (hjerterytme, blodtrykk).

Vedlikeholdsdose

For en kontinuerlig og progressiv dosering er en effektiv vedlikeholdsdose mellom 50 og 200 mikrogram/kg/minutt. Doser på 25 mikrogram/kg/minutt kan brukes. Justering av vedlikeholdsdosen kan være nødvendig, avhengig av ønsket hemodynamisk respons. Administrering av doser på over 200 mikrogram/kg/minutt gir liten ekstra effekt for lavere hjerterytme, og frekvensen av bivirkninger øker.

Start- og vedlikeholdsdose av Brevibloc som skal administreres ved ulik pasientvekt, er beskrevet i henholdsvis tabell 1 og tabell 2.

Tabell 1
Volum av Brevibloc 10 mg/ml nødvendig for en
INITIAL STARTDOSE på 500 mikrogram / kg / minutt

	Pasientvekt (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Volum (ml)	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

Tabell 2
Volum av Brevibloc 10 mg/ml nødvendig for å gi
VEDLIKEHOLDSDOSE ved infusjonshastigheter mellom 12,5 og 300 mikrogram/kg/minutt

Pasient- vekt (kg)	<u>Infusjonshastighet</u>						
	12,5 mikrog/ kg/min	25 mikrog/ kg/min	50 mikrog/ kg/min	100 mikrog/ kg/min	150 mikrog/ kg/min	200 mikrog/ kg/min	300 mikrog/ kg/min
	<u>Volum som skal administreres per time for å oppnå doseringshastighet (ml/t)</u>						
40	3 ml/t	6 ml/t	12 ml/t	24 ml/t	36 ml/t	48 ml/t	72 ml/t
50	3,75 ml/t	7,5 ml/t	15 ml/t	30 ml/t	45 ml/t	60 ml/t	90 ml/t
60	4,5 ml/t	9 ml/t	18 ml/t	36 ml/t	54 ml/t	72 ml/t	108 ml/t
70	5,25 ml/t	10,5 ml/t	21 ml/t	42 ml/t	63 ml/t	84 ml/t	126 ml/t
80	6 ml/t	12 ml/t	24 ml/t	48 ml/t	72 ml/t	96 ml/t	144 ml/t
90	6,75 ml/t	13,5 ml/t	27 ml/t	54 ml/t	81 ml/t	108 ml/t	162 ml/t
100	7,5 ml/t	15 ml/t	30 ml/t	60 ml/t	90 ml/t	120 ml/t	180 ml/t
110	8,25 ml/t	16,5 ml/t	33 ml/t	66 ml/t	99 ml/t	132 ml/t	198 ml/t
120	9 ml/t	18 ml/t	36 ml/t	72 ml/t	108 ml/t	144 ml/t	216 ml/t

1 ml Brevibloc tilsvare 10 mg esmolol.

Når ønsket hjerterytme eller sikkerhetsendepunkt (f.eks. senket blodtrykk) er oppnådd, utelates startdosen og den trinnvise dosen i vedlikeholdsinfusjonen reduseres fra 50 mikrogram/kg/minutt til 25 mikrogram/kg/minutt eller lavere. Om nødvendig kan intervallet mellom titreringstrinnene økes fra 5 til 10 minutter.

PERIOPERATIV TAKYKARDI OG HYPERTENSJON

Ved perioperativ takykardi og hypertensjon kan doseregimet variere på følgende måte:

- a. **For intraoperativ behandling** – under anestesi når det er nødvendig med umiddelbar kontroll:
En bolusinjeksjon på 80 mg gis i 15 til 30 sekunder etterfulgt av en infusjon på 150 mikrogram/kg/minutt. Titrer infusjonshastigheten etter behov opptil 300 mikrogram/kg/minutt. Infusjonsvolum som kreves for ulike pasientvekt er vist i tabell 2.
- b. **Ved oppvåkning fra anestesi**
En infusjon på 500 mikrogram/kg/minutt gis i 4 minutter etterfulgt av en infusjon på 300 mikrogram/kg/minutt. Infusjonsvolum som kreves for ulike pasientvekt er vist i tabell 2.
- c. **For postoperative situasjoner der det er mulighet for titrering**
En startdose på 500 mikrogram/kg/minutt gis i 1 minutt før hvert titreringstrinn, for å gi rask innsettende effekt. Bruk titreringstrinn på 50, 100, 150, 200, 250 og 300 mikrogram/kg/minutt gitt over 4 minutter, og stans ved ønsket terapeutisk effekt. Infusjonsvolum som kreves for ulike pasientvekt er vist i tabell 2.

Anbefalte maksimaldoser:

- For tilstrekkelig kontroll av blodtrykk kan høyere doser (250-300 mikrogram/kg/minutt) være nødvendig. Sikkerheten ved doser over 300 mikrogram/kg/minutt er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Vær oppmerksom på følgende mulige effekter under dosering av Brevibloc:

Ved forekomst av bivirkninger kan dosen med Brevibloc reduseres eller behandlingen avbrytes. Farmakologiske bivirkninger skal forsvinne innen 30 minutter.

Ved en lokal reaksjon på infusjonsstedet, skal et alternativt infusjonssted brukes, og det må tas forholdsregler for å forhindre ekstravasasjon.

Administrering av Brevibloc i mer enn 24 timer er ikke grundig undersøkt. Infusjonsvarighet på over 24 timer skal bare brukes med forsiktighet.

Det anbefales å avslutte infusjonen gradvis på grunn av risikoen for "rebound" takykardi og "rebound" hypertensjon. Som med alle betablokkere, kan det ikke utelukkes seponeringssymptomer. Det skal derfor utvises forsiktighet ved plutselig seponering av Brevibloc hos pasienter med koronarsykdom (CAD).

Erstatning av Brevibloc behandling med alternative legemidler

Når pasientene har oppnådd tilstrekkelig kontroll over hjerterytmen og en stabil klinisk tilstand, kan det gjennomføres en overgang til alternative legemidler (som antiarytmika eller kalsiumantagonister).

Dosereduksjon:

Når Brevibloc skal erstattes med alternative legemidler, skal legen nøye vurdere preparatomtalen for det valgte alternative legemidlet og redusere dosen av Brevibloc som følger:

- Innen første time etter første dose av det alternative legemidlet reduseres infusjonshastigheten av Brevibloc med halvparten (50 %).
- Etter administrasjon av andre dose av det alternative legemidlet overvåkes pasientens respons, og hvis tilfredsstillende kontroll opprettholdes den første timen, avbrytes infusjonen av Brevibloc.

Ytterligere informasjon vedrørende dosering

Når ønsket terapeutisk effekt eller et sikkerhetsendepunkt (f.eks. senket blodtrykk) er nådd, utelates startdosen og den trinnvise infusjonen reduseres til 12,5 til 25 mikrogram/kg/minutt.

Om ønskelig kan også intervallet mellom titreringstrinnene økes fra 5 til 10 minutter.

Brevibloc skal seponeres når hjerterytmen eller blodtrykket raskt nærmer seg eller overstiger sikkerhetsgrensen. Etter at hjerterytmen eller blodtrykket har gått tilbake til et akseptabelt nivå, gjenopptas infusjonen uten startinfusjon og med en lavere dose.

Spesielle populasjoner**Eldre**

Eldre skal behandles med forsiktighet og starte med en lavere dose.

Det er ikke gjennomført spesielle studier på eldre. Analyser av data fra 252 pasienter over 65 år viste imidlertid ingen variasjoner i farmakodynamiske effekter, sammenlignet med data fra pasienter under 65.

Pasienter med nyresvikt

Det må utvises forsiktighet når Brevibloc administreres via infusjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dette fordi syremetabolitten til Brevibloc skilles ut uendret gjennom nyrene. Utskillelse

av syremetabolitten blir betydelig redusert hos pasienter med nyresykdom i siste stadium, med økt eliminasjonshalveringstid til ca. ti ganger normalen, og betydelig forhøyede plasmanivåer.

Pasienter med leversvikt

I tilfeller av nedsatt leverfunksjon er det ikke nødvendig med spesielle forholdsregler. Dette fordi esterane i de røde blodcellene har en viktig rolle i metabolismen av Brevibloc.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Brevibloc hos barn i alderen opp til 18 år er hittil ikke fastslått. Brevibloc er derfor ikke indisert for bruk til den pediatriske populasjon (se pkt. 4.1).

Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre betablokkere (kryssreaksjon mellom betablokkere er mulig) eller overfor noen av hjelpestoffene eller listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig sinusbradykardi (færre enn 50 slag per minutt).
- Syk-sinus-syndrom; alvorlige AV-nodale ledningsforstyrrelser (uten pacemaker); 2. eller 3. grads AV-blokk.
- Kardiogent sjokk.
- Alvorlig hypotensjon.
- Dekompensert hjertesvikt.
- Samtidig eller nylig intravenøs administrasjon av verapamil. Brevibloc må ikke administreres i løpet av de første 48 timene etter seponering av verapamil (se pkt. 4.5).
- Ubehandlet feokromocytom.
- Pulmonal hypertensjon.
- Akutt astmaanfall.
- Metabolsk acidose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Det anbefales å overvåke blodtrykket og EKG kontinuerlig hos alle pasienter som behandles med Brevibloc.

Bruk av Brevibloc for kontroll av ventrikulær respons hos pasienter med supraventrikulære arytmier, bør utføres med forsiktighet når pasienten er hemodynamisk kompromittert eller bruker andre legemidler som reduserer noe av følgende: perifer resistens, fylling av myokard, myokardial kontraktilitet eller utbredelse av elektriske impulser i myokard. På tross av Brevibloc sin raske innsettende og avsluttende effekt, kan det oppstå alvorlige reaksjoner, inkludert tap av bevissthet, kardialt sjokk og hjertestans. Det er rapportert om flere dødsfall ved komplekse kliniske tilstander der Brevibloc formodentlig ble brukt til kontroll av ventrikkelfrekvensen.

Den hyppigst observerte bivirkningen er hypotensjon, som er doserelatert, men som kan oppstå ved enhver dose. Dette kan være alvorlig. I tilfeller med hypotensjon, skal infusjonshastigheten reduseres eller, om nødvendig, behandlingen avbrytes. Hypotensjon er vanligvis reversibel (i løpet av 30 minutter etter seponering av Brevibloc). I noen tilfeller kan det være nødvendig med ytterligere intervensjon for å gjenopprette blodtrykk. Hos pasienter med lavt systolisk blodtrykk må det utvises ekstra forsiktighet ved dosejustering og under vedlikeholdsinfusjonen.

Bradykardi, inkludert alvorlig bradykardi, og hjertestans har oppstått ved bruk av Brevibloc. Brevibloc skal brukes med stor forsiktighet hos pasienter med lav hjerterytme før behandlingen, og kun dersom de mulige fordelene vurderes å oppveie risikoen.

Brevibloc er kontraindisert hos pasienter med allerede eksisterende alvorlig sinusbradykardi (se pkt. 4.3). Hvis pulsen synker til mindre enn 50–55 slag per minutt ved hvile, og pasienten har bradykardi-relaterte symptomer, må dosen reduseres eller administreringen avbrytes.

Sympatisk stimulering er nødvendig for å støtte sirkulasjonsfunksjonen ved kongestiv hjertesvikt. Betablokade innebærer en mulig risiko for ytterligere depresjon av myokardkontraktilitet og kan føre til mer alvorlig svikt. Fortsatt myokardial depresjon med betablokkere over tid kan, i noen tilfeller, føre til hjertesvikt.

Forsiktighet bør utvises når Brevibloc brukes hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Ved første tegn eller symptom på forestående hjertesvikt skal Brevibloc seponeres. Selv om seponering kan være tilstrekkelig på grunn av den korte halveringstiden til Brevibloc, bør spesialbehandling også vurderes (se pkt. 4.9). Brevibloc er kontraindisert hos pasienter med ukompensert hjertesvikt (se pkt. 4.3).

På grunn av den negative effekten på ledningstiden skal betablokkere kun gis med forsiktighet til pasienter med førstegrads hjertebløkk eller andre forstyrrelser i hjerleteledningen (se pkt. 4.3).

Hos pasienter med feokromocytom skal Brevibloc brukes med forsiktighet og kun etter forbehandling med alfa-reseptorblokkere (se pkt. 4.3).

Forsiktighet må utvises når Brevibloc brukes for å behandle hypertensjon som følge av induisert hypotermi.

Pasienter med bronkospastisk sykdom skal generelt ikke motta betablokkere. På grunn av den relative β_1 -selektivitet og –titrerbarhet, må Brevibloc brukes med forsiktighet hos pasienter med bronkospastiske sykdommer. β_1 -selektivitet er imidlertid ikke absolutt, og Brevibloc skal derfor titreres forsiktig for å oppnå den lavest mulig effektive dosen. I tilfelle av bronkospasme må infusjonen avsluttes umiddelbart, og en β_2 -agonist skal administreres om nødvendig.

Hvis pasienten allerede bruker et β_2 -reseptorstimulerende middel, kan det bli nødvendig å revurdere dosen av dette middelet.

Brevibloc skal brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt pipende pust eller astma.

Forsiktighetsregler

Brevibloc skal brukes med forsiktighet hos diabetikere eller ved mistenkt eller bekreftet hypoglykemi. Betablokkerne kan maskere de prodromale symptomene på hypoglykemi, slik som takykardi. Svimmelhet og svetting påvirkes imidlertid ikke. Samtidig bruk av betablokkere og antidiabetika kan øke den blodsukkersenkende effekten av antidiabetika (se pkt. 4.5).

Reaksjoner på infusjonsstedet har oppstått ved bruk av både Brevibloc 10 mg/ml og 20 mg/ml. Disse reaksjonene har omfattet irritasjon og inflammasjon på infusjonsstedet samt mer alvorlige reaksjoner som tromboflebitt, nekrose og sår dannelse, særlig assosiert med ekstravasasjon (se pkt. 4.8). Infusjon i små vener eller gjennom et ”butterfly”-kateter bør unngås. Ved en lokal reaksjon på infusjonsstedet, skal et alternativt infusjonssted brukes.

Betablokkere kan øke antallet og varigheten av anginaanfall hos pasienter med Prinzmetals angina på grunn av uhindret alfa-reseptormediert vasokonstriksjon av koronararteriene. Ikke-selektive betablokkere skal ikke brukes hos disse pasientene, og β_1 -selektive blokkere skal bare brukes med største forsiktighet.

Hos hypovolemiske pasienter kan Brevibloc svekke reflekstakykardi og øke risikoen for sirkulatorisk sammenbrudd. Brevibloc skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Hos pasienter med perifere sirkulasjonsforstyrrelser (Raynauds sykdom eller syndrom, claudicatio intermittens), skal betablokkere brukes med største forsiktighet, da det kan forekomme forverring av disse sykdommene.

Noen betablokkere, spesielt de som administreres intravenøst, inkludert Brevibloc, har blitt assosiert med økning i serumkaliumnivåer og hyperkalemi. Det er en økt risiko hos pasienter med risikofaktorer som for eksempel nedsatt nyrefunksjon og hos de som får hemodialyse.

Betablokkere kan øke både følsomheten overfor allergener, og alvorlighetsgraden av anafylaktiske reaksjoner. Det kan hende at pasienter som bruker betablokkere, ikke responderer på vanlige doser av adrenalin, som brukes til å behandle anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner (se pkt. 4.5).

Betablokkere har blitt assosiert med utvikling av psoriasis eller psoriasislignende utbrudd og forverring av psoriasis. Pasienter som selv har psoriasis eller som har det i familien, skal kun få betablokkere administrert etter nøye vurdering av forventede fordeler og risikoer.

Betablokkere, som f.eks. propranolol og metoprolol, kan maskere visse kliniske tegn på hypertyreoidisme (som f.eks. takykardi). Plutselig seponering av eksisterende behandling med betablokkere hos pasienter med risiko for eller som mistenkes å ha utviklet tyreotoksikose, kan fremskynde tyreotoksisk krise. Disse pasientene må overvåkes nøye.

Dette legemidlet inneholder ca 30,45 mmol (eller 700 mg) natrium per pose. Dette må tas hensyn til hos pasienter med natriumkontrollert diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det skal alltid utvises forsiktighet når Brevibloc brukes sammen med andre anti-hypertensiva eller andre legemidler som kan forårsake hypotensjon eller bradykardi. Effekten av Brevibloc kan forsterkes, eller bivirkningene hypotensjon eller bradykardi kan forverres.

Kalsiumantagonister som verapamil, og i mindre grad diltiazem, har en negativ innvirkning på kontraktilitet og AV-ledning. Kombinasjonen bør ikke gis til pasienter med ledningsforstyrrelser, og Brevibloc bør ikke administreres i løpet av de første 48 timene etter seponering av verapamil (se pkt. 4.3).

Kalsiumantagonister som dihydropyridinderivater (f.eks. nifedipin) kan øke risikoen for hypotensjon. Hos pasienter med hjertheinsuffisiens, og som behandles med en kalsiumantagonist, kan behandling med betablokkere føre til hjertesvikt. Nøyaktig titrering av Brevibloc og tilstrekkelig hemodynamisk overvåking anbefales.

Samtidig bruk av Brevibloc og antiarytmika, klasse I (f.eks. disopyramid, kinidin) og amiodaron kan ha en forsterkende effekt på atrial ledningstid, og indusere negativ inotrop effekt.

Samtidig bruk av Brevibloc og insulin eller orale antidiabetika kan forsterke den blodsukkersenkende effekten (især ikke-selektive beta-blokkere).

Beta-adrenerg blokade kan maskere tegn på hypoglykemi (takykardi), men det er mulig at andre manifestasjoner, slik som svimmelhet og svetting ikke maskeres.

Anestetika: I situasjoner der pasientens volumstatus er usikker eller hvor det samtidig brukes antihypertensiva, kan det forekomme svekkelse av reflekstakykardi og økt risiko for hypotensjon. Fortsatt betablokkade reduserer risikoen for arytmier under induksjon og intubasjon. Anestesilegen må informeres hvis pasienten får en betablokker i tillegg til Brevibloc. De hypotensive virkningene av inhalasjonsanestetika kan øke i nærvær av Brevibloc. Doseringen av det ene eller det andre legemidlet kan endres etter behov for å opprettholde ønsket hemodynamikk.

Kombinasjonen av Brevibloc og ganglieblokkerende midler kan forsterke den hypotensive virkningen.

NSAID-preparater kan redusere de hypotensive virkningene av betablokkere.

Spesiell forsiktighet må utvises når floktafenin eller amisulprid brukes samtidig med betablokkere.

Samtidig administrasjon av trisykliske antidepressiva (som f.eks. imipramin og amitriptylin), barbiturater eller fenotiaziner (som f.eks. klorpromazin) samt andre antipsykotiske midler (slik som klozapin) kan øke den blodtrykkssenkende virkningen. Dosering av Brevibloc bør nedjusteres for å unngå uventet hypotensjon.

Pasienter som er utsatt for anafylaktiske reaksjoner, kan ved bruk av betablokkere være mer mottagelig overfor allergeneksponering (utilsiktet, diagnostisk eller terapeutisk). Det kan hende at pasienter som bruker betablokkere, ikke responderer på vanlige doser adrenalin, som brukes til å behandle anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

Effekten av Brevibloc kan motvirkes ved sympatomimetika som ved samtidig bruk har beta-adrenerg agonistaktivitet. Doseringen av det ene eller det andre legemidlet kan justeres etter pasientens respons, eller alternative behandlingsmidler bør vurderes.

Katekolamin depleterende midler, f.eks. reserpin, kan ha en tilleggseffekt når de gis sammen med betablokkere. Pasienter som behandles samtidig med Brevibloc og et katekolamindepleterende middel må derfor observeres nøye for tegn på hypotensjon eller uttalt bradykardi, som kan føre til vertigo, synkope eller postural hypotensjon.

Bruk av betablokkere med moksonidin eller med alfa₂-antagonister (som f.eks. klonidin) øker risikoen for "rebound" hypertensjon ved seponering. Hvis klonidin eller moksonidin brukes i kombinasjon med betablokkere og begge behandlingene må avsluttes, bør betablokkere avsluttes først og deretter klonidin eller moksonidin etter noen få dager.

Bruken av betablokkere sammen med ergotderivater, kan forårsake alvorlig perifer vasokonstriksjon og hypertensjon.

Data fra en interaksjonsstudie mellom Brevibloc og warfarin viste at samtidig administrering av Brevibloc og warfarin ikke endrer plasmanivåene av warfarin. Derimot var konsentrasjonen av Brevibloc i varierende grad høyere når det ble gitt sammen med warfarin.

Samtidig intravenøs administrering av digoksin og Brevibloc hos friske frivillige, viste en 10–20 % økning av digoksinnivåene i blodet på enkelte tidspunkt. Kombinasjonen av digitalisglykosider og Brevibloc kan øke AV-overledningstiden. Digoksin påvirket ikke Breviblocs farmakokinetikk.

Interaksjonen mellom intravenøs morfin og Brevibloc ble studert hos friske personer, og det ble ikke sett noen virkning på morfinnivåene i blodet. Steady-state verdier for Brevibloc i blod økte med 46 % når det ble gitt morfin, men ingen andre farmakokinetiske parametere ble endret.

Virkningen av Brevibloc på varigheten av suksametoniumklorid-indusert og mivakurium-indusert nevro-muskulær blokade har vært undersøkt hos pasienter under operasjon. Brevibloc påvirket ikke initieringen av suksametoniumklorid-indusert nevro-muskulær blokade, men varigheten av nevro-muskulær blokade ble forlenget fra 5 til 8 minutter. Klinisk varighet (18,6 %) og rekonvalesens indeks (6,7 %) for mivakurium ble moderat forlenget av Brevibloc.

Selv om interaksjonene som ble observert i studier av warfarin, digoksin, morfin, suksametoniumklorid eller mivakurium ikke har stor klinisk betydning, skal Brevibloc titreres med forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med warfarin, digoksin, morfin, suksametoniumklorid eller mivakurium.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av esmololhydroklorid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Esmololhydroklorid er **ikke anbefalt under graviditet**.

Basert på den farmakologiske virkningen bør det i siste del av graviditeten tas hensyn til bivirkninger på fosteret og det nyfødte barnet (især hypoglykemi, hypotensjon og bradykardi).

Hvis behandling med Brevibloc vurderes som nødvendig, må uteroplacental blodgjennomstrømning og fostervekst overvåkes. Det nyfødte barnet må overvåkes nøye.

Amming

Esmololhydroklorid skal ikke brukes ved amming.

Det er ikke kjent om esmololhydroklorid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Fertilitet

Det finnes ingen data på mennesker om hvilke effekter esmolol har på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Ved bivirkninger kan dosen med Brevibloc reduseres eller seponeres.

De fleste observerte bivirkningene har vært milde og forbigående. Den viktigste har vært hypotensjon. De følgende bivirkningene er rangert i samsvar med MedDRA databasen for organklasser og etter frekvens.

Merk: Hyppigheten av bivirkninger er klassifisert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Svært sjeldne ($< 1/10000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi			Hyperkalemi Metabolsk acidose
Psykiatriske lidelser		Depresjon Angst	Unormale tanker		
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet ¹ Parestesi Oppmerksomhetsforstyrrelser Somnolens Hodepine Forvirring Agitasjon	Synkope Krampe Taleforstyrrelser		
Øyesykdommer			Svekket syn		
Hjertesykdommer			Bradykardi Atrioventrikulær blokk Økt lungearterietrykk Hjertesvikt Ventrikulære ekstrasystoler Nodal rytme Angina pectoris	Sinusal arrest Asystole	Akselerert idioventrikulær rytme Koronar arteriespasme Hjertestans
Karsykdommer	Hypotensjon		Perifer iskemi Pallor (blekhet) Rødme	Tromboflebitt ²	

¹ Svimmelhet og diaforese er knyttet til symptomatisk hypotensjon.

² I tilknytning til reaksjoner på injeksjons- og infusjonsstedet.

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Pulmonal ødem Dyspné Bronkospasme Hvesing Tett nese Ronki (snorking) Rallelyder		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme Brekninger	Dysgeusi Dyspepsi Forstoppelse Munntørrehet Abdominal smerte		
Hud- og underhudssykdommer	Diaforese ¹		Misfarging av huden ² Erytem ²	Hudnekrose ² (på grunn av ekstravasasjon)	Psoriasis ³ Angioødem Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskel- og skjelettsmerter ⁴		
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni Fatigue Reaksjon på injeksjonsstedet Reaksjon på infusjonsstedet Betennelse på infusjonsstedet Indurasjon på infusjonsstedet	Frysninger Pyreksi Ødem ² Smerte ² Brennende følelser på infusjonsstedet Ekkymose på infusjonsstedet		Flebitt på infusjonsstedet Blemmer på infusjonsstedet Sårdannelse ²

¹ Svimmelhet og diaforese er knyttet til symptomatisk hypotensjon.

² I tilknytning til reaksjoner på injeksjons- og infusjonsstedet.

- 3 Betablokkere som legemiddelklasse kan, i noen situasjoner forårsake psoriasis, eller forverre den.
- 4 Inkludert smerter mellom skulderbladene og kostokondritt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har forekommet tilfeller med alvorlige utilsiktede overdoser med konsentrerte oppløsninger av Brevibloc. Noen av disse overdosene har vært fatale, mens andre har ført til permanent uførhet. Startdoser i området 625 mg til 2,5 g (12,5 til 50 mg/kg) har vært fatale.

Symptomer

Ved overdose kan følgende symptomer forekomme: alvorlig hypotensjon, sinusbradykardi, atrioventrikulær blokk, hjerteinsuffisiens, kardiogent sjokk, hjertestans, bronkospasme, respiratorisk insuffisiens, tap av bevissthet til koma, kramper, kvalme, brekninger, hypoglykemi og hyperkalemi.

Behandling

På grunn av den korte eliminasjonshalveringstiden for Brevibloc (cirka 9 minutter), må det første trinnet i behandlingen av toksisitet være å seponere administrasjonen av legemidlet. Tiden det tar før symptomene forsvinner etter overdose, vil avhenge av hvor mye Brevibloc som er administrert. Dette kan ta lengre tid enn de 30 minuttene man ser ved seponering av terapeutiske doser av Brevibloc. Kunstig respirasjon kan være nødvendig. Basert på observerte kliniske effekter bør også følgende generelle tiltak vurderes:

Bradykardi: atropin eller annet antikolinergt legemiddel må gis intravenøst. Hvis bradykardien ikke kan behandles tilstrekkelig, kan det være nødvendig med en pacemaker.

Bronkospasme: Beta₂-sympatomimetika via nebulisator skal gis. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, kan man vurdere intravenøse beta₂-sympatomimetika eller aminofyllin.

Symptomatisk hypotensjon: væsker og/eller pressorsubstanser skal gis intravenøst.

Kardiovaskulær depresjon eller kardiogent sjokk: diuretika eller sympatomimetika kan administreres. Dosen med sympatomimetika (avhengig av symptomene: dobutamin, dopamin, noradrenalin, isoprenalin etc.) avhenger av den terapeutiske effekten.

Dersom videre behandling er nødvendig, kan følgende midler gis intravenøst basert på den kliniske situasjonen og vurderingen til behandlende lege:

- Atropin
- Inotropiske midler
- Kalsiumioner

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokkere, selektive, ATC-kode: C07AB09

Brevibloc er et beta-selektivt (kardioselektivt) adrenerg reseptorblokkerende middel. Ved terapeutiske doser har ikke Brevibloc noen vesentlig sympatomimetisk aktivitet (ISA) eller membranstabiliserende aktivitet.

Esmololhydroklorid, virkestoffet i Brevibloc, er kjemisk relatert til fenoksypropanolaminklassen av betablokkere.

Basert på de farmakologiske egenskapene har Brevibloc en rask innsettende effekt, og en svært kort virkningstid der dosen raskt kan justeres.

Når det brukes en riktig startdose, oppnås steady-state blodverdier i løpet av 5 minutter. Den terapeutiske effekten oppnås imidlertid tidligere enn den stabile plasmakonsentrasjonen. Infusjonshastigheten kan deretter justeres for å oppnå den ønskede farmakologiske effekten.

Brevibloc har de kjente hemodynamiske og elektrofysiologiske effektene til betablokkere:

- Reduksjon av hjerterefrekvensen ved hvile og mosjon.
- Reduksjon i økning av hjerterefrekvensen, forårsaket av isoprenalin.
- Økning i restitusjonstid for SA-knuten.
- Forsinkelse av AV-overledningen.
- Forlengelse av AV-intervallet med normal sinusrytme og under atriumstimulering uten forsinkelse i His-Purkinje-vevet.
- Forlengelse av PQ-tid, induksjon av AV-blokk grad II.
- Forlengelse av den funksjonelle refraktærperioden for atrier og ventrikler.
- Negativ inotrop effekt med redusert ejeksjonsfraksjon.
- Reduksjon av blodtrykket.

Barn

En ukontrollert farmakokinetikk/effektstudie ble foretatt på 26 pediatrike pasienter i alderen 2 til 16 år med supraventrikulær takykardi (SVT). Det ble administrert en startdose av Brevibloc på 1000 mikrogram/kg, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 300 mikrogram/kg/minutt. SVT stoppet hos 65 % av pasientene innen 5 minutter etter oppstarten med esmolol.

I en randomisert, men ukontrollert dosesammenligningsstudie ble effekten undersøkt hos 116 pediatrike pasienter i alderen 1 uke til 7 år med hypertensjon etter utbedring av aorta koarktasjon. Pasientene fikk en startinfusjon på enten 125 mikrogram/kg, 250 mikrogram/kg eller 500 mikrogram/kg, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på henholdsvis 125 mikrogram/kg/minutt, 250 mikrogram/kg/minutt eller 500 mikrogram/kg/minutt. Det var ingen signifikant forskjell i hypotensiv effekt mellom de tre doseringsgruppene. 54 % av alle pasientene trengte annen medisinerings enn Brevibloc for å oppnå tilfredsstillende kontroll av blodtrykket. Det var ingen synlig forskjell mellom de ulike doseringsgruppene når det gjaldt dette.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Kinetikken til esmolol er lineær hos friske voksne, plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen. Hvis det ikke brukes en startdose, oppnås steady-state konsentrasjoner i blod innen 30 minutter med doser på 50 til 300 mikrogram/kg per minutt.

Distribusjon

Distribusjonshalveringstiden for esmololhydroklorid er svært rask, cirka 2 minutter.

Distribusjonsvolumet er 3,4 l/kg.

Biotransformasjon

Metabolismen av esmololhydroklorid er uavhengig når dosen er mellom 50 og 300 mikrogram/kg/minutt.

Esmololhydroklorid metaboliseres av esteraser til en syremetabolitt (ASL-8123) og metanol. Dette skjer gjennom hydrolyse av estergruppen av esteraser i de røde blodcellene.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden etter intravenøs administrasjon er cirka 9 minutter.

Total clearance er 285 ml/kg/minutt; dette er uavhengig av sirkulasjonen i leveren eller andre organer. Esmololhydroklorid utskilles av nyrene, delvis uendret (mindre enn 2 % av administrert mengde), delvis som syremetabolitt som har en svak (mindre enn 0,1 % esmolol) betablokkerende aktivitet. Syremetabolitten utskilles i urinen, og har en halveringstid på cirka 3,7 timer.

Barn

En farmakokinetikkstudie ble foretatt på 22 pediatriske pasienter i alderen 3 til 16 år. En startdose av Brevibloc på 1000 mikrogram/kg ble administrert, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 300 mikrogram/kg/minutt. Den observerte gjennomsnittlige totale kroppsclearance var 119 ml/kg/minutt, det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet var 283 ml/kg og den gjennomsnittlige terminale eliminasjonshalveringstiden var 6,9 minutter. Dette viser at Breviblocs kinetikk hos barn er lik den hos voksne. Det ble imidlertid observert store individuelle variasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen teratogene effekter er observert i studier på dyr. Hos kaniner er det observert en embryotoksisk effekt (økning i føtalresorpsjon) som trolig var forårsaket av Brevibloc. Denne effekten ble observert ved doser minst 10 ganger høyere enn den terapeutiske dosen. Det er ikke gjort studier på Breviblocs effekt på fertilitet, og på peri- og postnatale effekter. Flere in vitro- og in vivo-testsystemer har vist at Brevibloc ikke er mutagent. Sikkerheten for Brevibloc har ikke vært undersøkt i langtidsstudier.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumklorid
Natriumacetat
Iseddiksyre
Natriumhydroksid og/eller saltsyre for pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

På grunn av mangel på forlikelighetsstudier, skall dette legemiddelet ikke blandes med andre legemidler eller natriumhydrogenkarbonatoppløsninger.

6.3 Holdbarhet

Produkt i Viaflo-pose: 21 måneder.
Produkt i IntraVia-pose: 24 måneder.

Åpnet produkt er fysiokjemisk stabil i 24 timer i kjøleskap (2°C – 8°C).

Fra et mikrobiologisk standpunkt må produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og – forhold før bruk, og som normalt ikke vil være lenger enn 24 timer i kjøleskap (2°C – 8°C), med mindre åpningen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryser.

For oppbevaringsbetingelser for oppløsningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

250 ml infusjonsvæske, oppløsning i en pose af polypropylen (PP), polyamid (PA) og polyetylen (PE) med to polyetylen (PE) porter i en ytterpose av en gjennomsiktig gulaktig film kombinert med en ugjennomsiktig aluminiumsfolie. Pakningsstørrelse på 1 pose.

250 ml infusjonsvæske, oppløsning i en pose af polyolefin (PO) med to polyvinylklorid (PVC)-porter i en ytterpose af ugjennomsiktig aluminiumsfolie. Pakningsstørrelse på 1 pose.

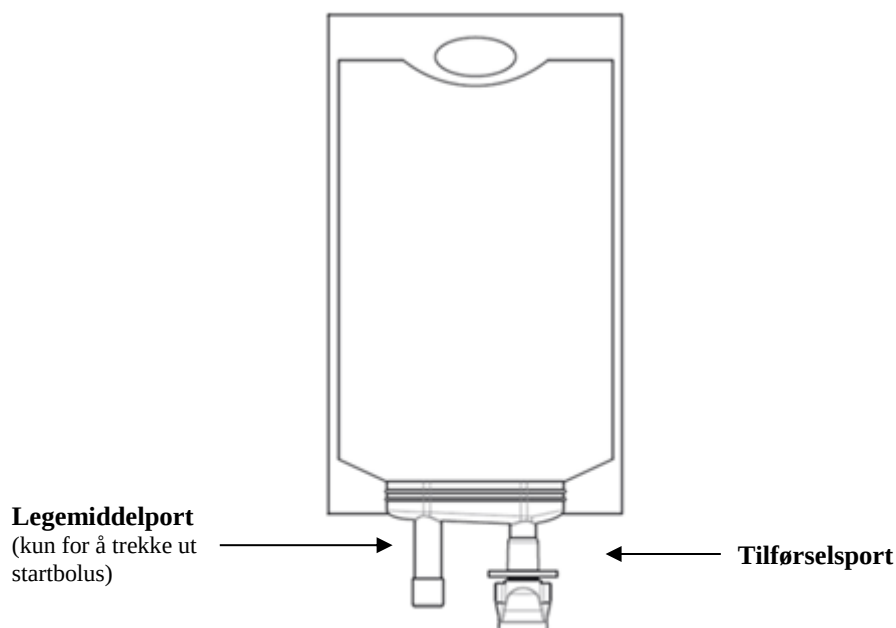
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Brevibloc 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning leveres i 250 ml -poser, som er bruksklare med to porter, en legemiddelport og en tilførselsport.

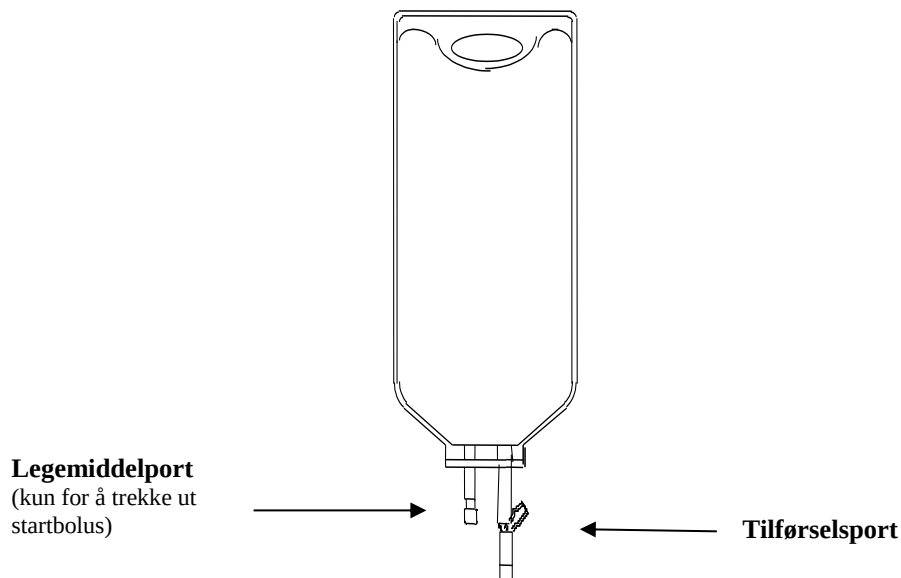
For Brevibloc 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning, skal legemiddelporten kun brukes til å trekke ut en startbolus fra posen. Legemiddelporten er ikke beregnet på gjentatt bolusadministrasjon. Bruk aseptisk teknikk når bolusdosen trekkes ut. Ikke tilsett andre legemidler i Brevibloc 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.

Hver pose er kun beregnet på én pasient. Når forseglingen på porten er brutt og produktet er tatt ut av beholderen, må posen brukes innen 24 timer. Ikke anvendt oppløsning og beholdere bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Ikke koble til delvis brukte poser.

Figur 1. Viaflo-pose med to porter



Figur 2. IntraVia-pose med to porter



Forsiktighetsregler

Ikke koble poser i serie. Slik bruk kan resultere i emboli, fordi residualluft kan bli trukket fra den første posen før infusjon av væske fra den andre posen er ferdig.

Åpning

Ikke ta enheten ut av ytterposen før den skal brukes. Må ikke brukes hvis ytterposen har vært åpnet eller er skadet. Ytterposen er en fuktighetsbarriere. Den indre posen opprettholder oppløsningens sterilitet.

Riv opp ytterposen ved hakket og ta ut posen med ferdigblandet oppløsning. En viss uklarhet i plasten kan forekomme på grunn av fuktighetsabsorpsjon under steriliseringsprosessen. Dette er normalt og påvirker ikke oppløsningens kvalitet eller sikkerhet. Uklarheten vil avta gradvis.

Kontroller at det ikke er små lekkasjer ved å klemme godt på posen. Dersom lekkasjer oppdages, må oppløsningen kastes fordi steriliteten kan være påvirket. Kontroller visuelt at oppløsningen ikke inneholder partikler eller er misfarget før administrering. Bruk bare oppløsning som er klar og fargeløs eller lett farget.

Ikke tilfør tilsetningsstoffer i Brevibloc 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.

Klargjøring for intravenøs administrering (Bruk aseptisk teknikk)

1. Heng opp posen ved hjelp av opphengningsanordningen.
2. Fjern plastbeskyttelsen fra tilførselsporten i bunnen av posen.
3. Koble til infusjonssett. Se fullstendig bruksanvisning som følger med settet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
SE-164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT.nr.: 09-7267

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.09.2010
Dato for siste fornyelse: 01.09.2012

10. OPPDATERINGSDATO

02.11.2022