

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brevibloc 10 mg/ml, oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Brevibloc 10 mg/ml, oplossing voor infusie, bevat 10 mg esmololhydrochloride per ml. Elke zak van 250 ml bevat 2500 mg esmololhydrochloride.

Hulpstoffen: Dit geneesmiddel bevat ongeveer 30,45 mmol (of 700 mg) natrium per zak.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

De oplossing heeft een pH tussen 4,5 en 5,5 en een osmolariteit van ongeveer 300 mosmol/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- Supraventriculaire tachycardie (behalve bij pre-excitatiesyndromen) of niet-compensatoire sinustachycardie

Brevibloc is geïndiceerd om de ventriculaire frequentie snel onder controle te krijgen bij patiënten met atriumfibrillatie of atriumflutter tijdens perioperatieve, postoperatieve of andere omstandigheden waar een kortdurende controle van de ventriculaire frequentie met een kortwerkend agens gewenst is. Brevibloc is ook geïndiceerd voor niet-compensatoire sinustachycardie wanneer volgens het oordeel van de arts specifieke interventie bij een snelle hartfrequentie nodig is.

- Tachycardie en hypertensie die optreden tijdens de perioperatieve fase

De behandeling van tachycardie en hypertensie die optreden tijdens de inductie van anesthesie en tracheale intubatie, tijdens een operatie, bij het ontwaken uit narcose en in de postoperatieve periode, wanneer een dergelijke specifieke interventie als aangewezen wordt beschouwd door de arts.

Brevibloc is niet aangewezen voor kinderen tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

Brevibloc is niet bedoeld voor chronisch gebruik.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

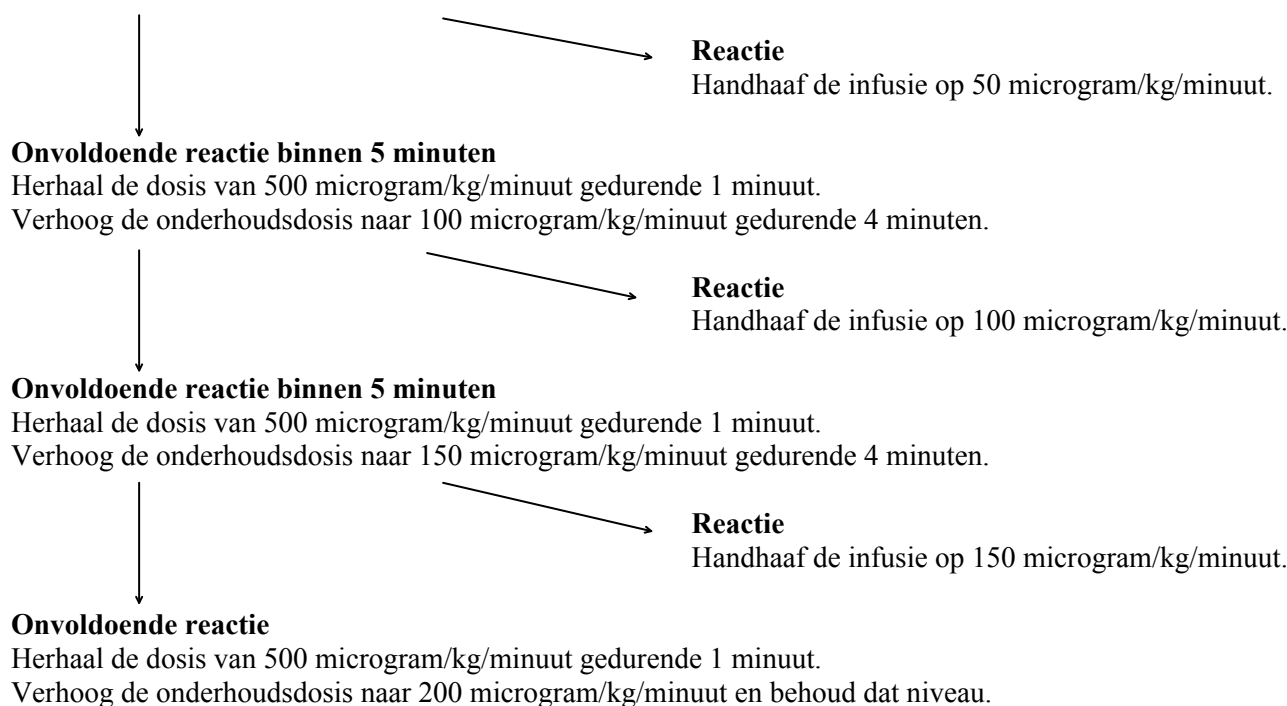
Brevibloc 10 mg/ml, oplossing voor infusie, is een gebruiksklare iso-osmotische 10mg/ml-oplossing, aanbevolen voor intraveneuze toediening.

SUPRAVENTRICULAIRE TACHYARITMIE (behalve bij pre-excitatiesyndromen) OF NIET-COMPENSATOIRE SINUSTACHYCARDIE

Bij supraventriculaire tachyarritmieën moet de dosering van Brevibloc per patiënt getitreerd worden zoals aangegeven in onderstaand stroomschema.

Stroomschema voor de start en het onderhoud van de behandeling

Oplaaddosis van 500 microgram/kg/ minuut gedurende 1 minuut, GEVOLGD door een onderhoudsdosis van 50 microgram/kg/ minuut gedurende 4 minuten.



Oplaaddosis

Een aanpassing van de oplaaddosis kan noodzakelijk zijn afhankelijk van de hemodynamische respons (hartfrequentie, bloeddruk).

Onderhoudsdosis

Voor een continue en progressieve dosering, bedraagt een doeltreffende dosis tussen 50 tot 200 microgram/kg/ minuut. Doses van 25 microgram/kg/ minuut kunnen worden gebruikt.

Een aanpassing van de onderhoudsdosis kan noodzakelijk zijn afhankelijk van de gewenste hemodynamische respons.

De toediening van doses hoger dan 200 mcg/kg/min biedt weinig toegevoegd hartfrequentieverlagend effect, en het percentage bijwerkingen neemt toe.

De oplaaddosis en onderhoudsdosissen voor de toediening van Brevibloc zijn volgens het gewicht van de patiënt opgenomen in respectievelijk Tabel 1 en Tabel 2.

Tabel 1: Volume van Brevibloc 10 mg/ml nodig voor een EERSTE OPLAADDOSIS van 500 microgram/kg/ minuut

	Gewicht patiënt (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Volume (ml)	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6

Tabel 2: Volume van Brevibloc 10 mg/ml nodig voor ONDERHOUDSDOSISSEN aan infusiesnelheden tussen 12.5 en 300 microgram/kg/minuut

Gewicht patiënt (kg)	Doseringsnelheid van de infusie						
	12.5 mcg/kg/min	25 mcg/kg/min	50 mcg/kg/min	100 mcg/kg/min	150 mcg/kg/min	200 mcg/kg/min	300 mcg/kg/min
	Per uur toe te dienen hoeveelheid om de doseringsnelheid te halen (ml /uur)						
40	3 ml/uur	6 ml/uur	12 ml/uur	24 ml/uur	36 ml/uur	48 ml/uur	72 ml/uur
50	3.75 ml/uur	7.5 ml/uur	15 ml/uur	30 ml/uur	45 ml/uur	60 ml/uur	90 ml/uur
60	4.5 ml/uur	9 ml/uur	18 ml/uur	36 ml/uur	54 ml/uur	72 ml/uur	108 ml/uur
70	5.25 ml/uur	10.5 ml/uur	21 ml/uur	42 ml/uur	63 ml/uur	84 ml/uur	126 ml/uur
80	6 ml/uur	12 ml/uur	24 ml/uur	48 ml/uur	72 ml/uur	96 ml/uur	144 ml/uur
90	6.75 ml/uur	13.5 ml/uur	27 ml/uur	54 ml/uur	81 ml/uur	108 ml/uur	162 ml/uur
100	7.5 ml/uur	15 ml/uur	30 ml/uur	60 ml/uur	90 ml/uur	120 ml/uur	180 ml/uur
110	8.25 ml/uur	16.5 ml/uur	33 ml/uur	66 ml/uur	99 ml/uur	132 ml/uur	198 ml/uur
120	9 ml/uur	18 ml/uur	36 ml/uur	72 ml/uur	108 ml/uur	144 ml/uur	216 ml/uur

1 ml Brevibloc is gelijk aan 10 mg esmolol.

Wanneer de gewenste hartfrequentie of het veiligheidseindpunt (bijvoorbeeld lagere bloeddruk) bereikt is, SLA dan de oplaaddosis OVER en verminder de toenemende onderhoudsdosis van 50 microgram/kg/minuut naar 25 microgram/kg/minuut of lager. Indien nodig, mag het interval tussen de titratiestappen verhoogd worden van 5 naar 10 minuten.

Perioperatieve tachycardie en hypertensie

Bij tachycardie en hypertensie in de perioperatieve fase kunnen de volgende doseringsschema's worden gevolgd:

Bij de intraoperatieve behandeling, wanneer tijdens narcose directe controle is vereist:

Gedurende 15 tot 30 seconden wordt een 80 mg-bolusinjectie gegeven, gevolgd door een infusie van 150 microgram/kg/minuut. Titreer de infusiesnelheid zo nodig tot maximaal 300 microgram/kg/minuut. Het volume van infusie is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt en is vermeld in tabel 2.

Bij het ontwaken uit de narcose:

Gedurende 4 minuten wordt een infusie van 500 microgram/kg/minuut gegeven, gevolgd door een infusie van 300 microgram/kg/minuut. Het volume van infusie is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt en is vermeld in tabel 2.

Wanneer er in de postoperatieve fase tijd is voor titratie:

De oplaaddosis van 500 microgram/kg/minuut wordt gedurende 1 minuut toegediend vóór elke titratiestap voor een snelle start van de behandeling. Gebruik titratiestappen van 50, 100, 150, 200, 250 en 300 microgram/kg/minuut gedurende 4 minuten totdat het gewenste therapeutische effect bereikt is. Het volume van infusie is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt en is vermeld in tabel 2.

Aanbevolen maximumdoses:

- Voor een adequate controle van de bloeddruk kunnen echter hogere doses (250-300 mcg/kg/min) zijn vereist. De veiligheid van doseringen hoger dan 300 mcg/kg/min werd niet voldoende onderzocht.

Mogelijke bijwerkingen waarmee u rekening moet houden bij de dosering met Brevibloc

In geval van een bijwerking kan de dosering van Brevibloc verminderd of gestaakt worden. Farmacologische bijwerkingen moeten binnen 30 minuten verdwenen zijn.

Wanneer een lokale reactie op de infusieplaats optreedt, moet een andere infusieplaats worden gebruikt en is voorzichtigheid geboden om extravasatie te voorkomen.

De toediening van Brevibloc gedurende meer dan 24 uur is niet grondig geëvalueerd. Infusies van meer dan 24 uur mogen uitsluitend met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd.

Het wordt aanbevolen de infusie geleidelijk stop te zetten vanwege het risico op rebound tachycardie en rebound hypertensie. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van Brevibloc bij patiënten met een kransslagaderaandoening plotseling wordt gestaakt, omdat zoals bij alle bètablokkers het optreden van onttrekkingseffecten niet kan worden uitgesloten.

Vervanging van de behandeling met Brevibloc door andere geneesmiddelen

Nadat de hartfrequentie voldoende onder controle gebracht is en een stabiele klinische toestand bij de patiënt bereikt is, kan worden overgegaan op andere geneesmiddelen (zoals antiaritmica of calciumantagonisten).

Dosering verminderen

Wanneer Brevibloc wordt vervangen door andere geneesmiddelen, moet de arts de aanwijzingen op de etikettering van het geselecteerde andere geneesmiddel aandachtig in overweging nemen en de dosering van Brevibloc als volgt verminderen:

- Binnen het eerste uur na de eerste dosis van het andere geneesmiddel wordt de snelheid van de Brevibloc-infusie gehalveerd (50 %).
- Na toediening van de tweede dosis van het andere geneesmiddel wordt de reactie van de patiënt gecontroleerd. Wanneer voldoende controle gedurende het eerste uur gehandhaafd blijft, wordt de Brevibloc-infusie stopgezet.

Aanvullende informatie over de dosering

Als het gewenste therapeutische effect of een veiligheidseindpunt (bijvoorbeeld lagere bloeddruk) bereikt is, sla dan de oplaaddosis over en verminder de toenemende infusie naar 12,5 tot 25 microgram/kg/minuut. Ook mag, indien gewenst, het interval tussen de titratiestappen verhoogd worden van 5 naar 10 minuten.

De behandeling met Brevibloc moet worden gestaakt wanneer de hartfrequentie of bloeddruk snel een veiligheidslimiet nadert of overschrijdt. Nadat de hartfrequentie of bloeddruk teruggekeerd is op een aanvaardbaar niveau, kan de behandeling opnieuw worden gestart zonder een infusie van een lagere oplaaddosis.

Speciale populaties

Ouderen

Ouderen moeten voorzichtig worden behandeld, beginnend met een lagere dosering.

Er zijn geen specifieke onderzoeken bij ouderen uitgevoerd. Een analyse van gegevens van 252 patiënten ouder dan 65 jaar laat echter geen verschillen zien in farmacodynamische effecten vergeleken met gegevens van patiënten jonger dan 65 jaar.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden als Brevibloc via infusie wordt toegediend, omdat de zure metabooliet van Brevibloc ongewijzigd wordt uitgescheiden via de nieren. De uitscheiding van de zure metabooliet is bij patiënten met een nierziekte in de eindfase aanzienlijk verminderd, waarbij de eliminatiehalfwaardetijd toegenomen is tot ongeveer tienmaal de normale eliminatiehalfwaardetijd en plasmaconcentraties sterk verhoogd zijn.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij leverinsufficiëntie zijn geen bijzondere voorzorgsmaatregelen nodig omdat de esterasen in de rode bloedcellen een hoofdrol spelen in het Brevibloc-metabolisme.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Brevibloc bij kinderen tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom is Brevibloc niet aangewezen voor gebruik in een pediatrische omgeving (zie rubriek 4.1). Momenteel beschikbare gegevens zijn vermeld in de rubrieken 5.1 en 5.2, maar een aanbeveling voor dosering kan niet worden gemaakt.

4.3. Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor een van de hulpstoffen of andere bètablokkers (kruisgevoeligheid tussen bètablokkers is mogelijk);
- ernstige sinusbradycardie (minder dan 50 slagen per minuut);
- sick-sinussyndroom; ernstige AV-nodale geleidingsstoornissen (zonder pacemaker); 2e- of 3e-grads AV-blok;
- cardiogene shock;
- ernstige hypotensie;
- gedecompenseerd hartfalen;
- gelijktijdige of recente intraveneuze toediening van verapamil. Brevibloc mag niet worden toegediend binnen 48 uur na het staken van behandeling met verapamil (zie rubriek 4.5);
- onbehandeld feochromocytoom;
- pulmonale hypertensie;
- acute astma-aanval;
- metabole acidose.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Aanbevolen wordt om bij alle patiënten die worden behandeld met Brevibloc, voortdurend de bloeddruk en het eeg te controleren.

Bij het gebruik van Brevibloc ter controle van de ventriculaire reactie bij patiënten met supraventriculaire aritmieën is voorzichtigheid geboden wanneer de hemodynamica van de patiënt verstoord is of wanneer de patiënt andere geneesmiddelen gebruikt die een of alle van de volgende functies verminderen: perifere weerstand, myocardvulling, myocardcontractiliteit of voortplanting van de elektrische impuls in het myocard. Ondanks het snelle begin en einde van de effecten van Brevibloc, kunnen er ernstige bijwerkingen optreden, inclusief bewustzijnsverlies, cardiogene shock en hartstilstand. Er zijn verschillende sterfgevallen gemeld in complexe klinische situaties waarin Brevibloc vermoedelijk gebruikt is om de ventriculaire frequentie onder controle te krijgen.

De vaakst waargenomen bijwerking is hypotensie. Deze bijwerking is gerelateerd aan de dosering, maar kan bij elke dosis optreden. Deze bijwerking kan ernstig zijn. Tijdens een hypotensieve episode moet de infusiesnelheid worden verlaagd of, indien noodzakelijk, de behandeling worden gestopt. Hypotensie is meestal reversibel (binnen 30 minuten na het staken van toediening van Brevibloc). In sommige gevallen kunnen aanvullende ingrepen nodig zijn om de bloeddruk te herstellen. Bij patiënten met een lage systolische bloeddruk is extra voorzichtigheid geboden bij aanpassing van de dosering en tijdens de onderhoudsinfusie.

Bradycardie, inclusief ernstige bradycardie, en hartstilstand zijn opgetreden bij gebruik van Brevibloc. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Brevibloc bij patiënten die vóór aanvang van de behandeling een lage hartfrequentie hadden en alleen wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico.

Brevibloc is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een reeds bestaande ernstige sinusbradycardie (zie rubriek 4.3). Als de polsslag daalt tot minder dan 50-55 slagen per minuut in rust en de patiënt symptomen heeft die verband houden met bradycardie, moet de dosering worden verminderd of de toediening worden gestopt.

Bij congestief hartfalen is sympathische prikkeling noodzakelijk ter ondersteuning van de bloedsomloop. De bètablokkade draagt het potentiële risico in zich dat de myocardcontractiliteit verder verminderd wordt en een ernstiger hartfalen veroorzaakt wordt. Voortdurende onderdrukking van het myocard met bètablokkers gedurende een bepaalde periode kan in sommige gevallen leiden tot hartfalen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Brevibloc in patiënten met verstoorde hartfunctie. Bij het eerste teken of symptoom van naderend hartfalen moet de behandeling met Brevibloc worden gestaakt. Hoewel het mogelijk voldoende is de behandeling te staken vanwege de korte eliminatiehalfwaardetijd van Brevibloc, kan ook een specifieke behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.9). Brevibloc is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met gedecompenseerd hartfalen (zie rubriek 4.3).

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd moeten bètablokkers voorzichtig worden gegeven aan patiënten met eerstegraadshartblok of andere hartgeleidingsstoornissen (zie rubriek 4.3).

Brevibloc moet voorzichtig worden gebruikt en alleen na voorafgaande behandeling met alfablokkers bij patiënten met feochromocytoom (zie rubriek 4.3).

Extra zorg is vereist wanneer Brevibloc wordt gebruikt voor de behandeling van hypertensie volgend op een geïnduceerde hypothermie.

Patiënten met een bronchospastische aandoening mogen, over het algemeen, geen bètablokkers toegediend krijgen. Vanwege zijn relatieve bèta 1-selectiviteit en -titreerbaarheid moet Brevibloc voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een bronchospastische aandoening. Aangezien bèta 1-selectiviteit niet absoluut is, moet Brevibloc echter voorzichtig worden getitreerd om de laagst mogelijke werkzame dosis te verkrijgen. Als er een bronchospasme optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, een bèta 2-agonist worden toegediend.

Als de patiënt al een bèta 2-receptorstimulerend agens gebruikt, kan het nodig zijn de dosis ervan opnieuw te beoordelen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een piepende ademhaling of astma moet Brevibloc voorzichtig worden gebruikt.

Voorzorgsmaatregelen

Bij diabetici en in geval van vermoedelijke of daadwerkelijke hypoglykemie moet Brevibloc voorzichtig worden toegediend. Bètablokkers kunnen de prodromale symptomen van een hypoglykemie, zoals een

tachycardie, maskeren. Duizeligheid en transpireren worden echter mogelijk niet beïnvloed. Bij gelijktijdig gebruik van bètablokkers en antidiabetica kan het bloedsuikerverlagende effect (verlaging van bloed glucose) worden versterkt (zie rubriek 4.5).

Bij het gebruik van Brevibloc 10 mg/ml en 20 mg/ml hebben zich reacties op de toedieningsplaats voorgedaan. Tot de reacties behoren irritatie en ontsteking op de toedieningsplaats en ernstigere reacties zoals tromboflebitis, necrose en blaarvorming, vooral wanneer dit samengaat met extravasatie (zie rubriek 4.8). Infusie in kleine aders of door een vlinderkatheter moet worden vermeden. Wanneer een lokale reactie op de infusieplaats optreedt, moet een andere infusieplaats worden gebruikt.

Bètablokkers kunnen het aantal en de duur van angineuze aanvallen doen toenemen bij patiënten met een Prinzmetalangina vanwege ongehinderde vasoconstrictie van kransslagaders door alfareceptoractiviteit. Niet-selectieve bètablokkers mogen niet worden gebruikt bij deze patiënten, en bèta 1-selectieve blokkers mogen alleen met de grootste voorzichtigheid worden gebruikt.

Bij hypovolemische patiënten kan Brevibloc een verzwakking van de reflextachycardie veroorzaken en het risico op circulatoire collaps verhogen. Bij deze patiënten moet Brevibloc dan ook voorzichtig worden toegediend.

Bij patiënten met perifere bloedsomloopstoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, intermitterende claudicatie) moeten bètablokkers met grote voorzichtigheid worden gebruikt omdat deze stoornissen kunnen verergeren.

Een aantal bètablokkers, vooral diegene die, zoals Brevibloc, intraveneus worden toegediend, zijn geassocieerd met verhoogde bloedkaliumwaarden en hyperkalemie. Het risico wordt nog hoger bij patiënten met risicofactoren zoals nierinsufficiëntie en patiënten die hemodialyses moeten ondergaan.

Bètablokkers kunnen zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties doen toenemen. Patiënten die bètablokkers gebruiken, reageren mogelijk niet op de gebruikelijke doses epinefrine die voor de behandeling van anafylactische of anafylactoïde reacties wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Bètablokkers zijn in verband gebracht met de ontwikkeling van psoriasis of psoriasiforme erupties en met exacerbaties van psoriasis. Bij patiënten met psoriasis of een voorgeschiedenis van psoriasis mogen slechts na zorgvuldige afweging van verwachte voordelen en risico's bètablokkers worden toegediend.

Bètablokkers, zoals propranolol en metoprolol, kunnen bepaalde klinische tekenen van hyperthyroïdie maskeren (zoals tachycardie). Het plotseling staken van bestaande therapie met bètablokkers bij patiënten die het risico lopen op of bij wie het vermoeden bestaat dat zij thyrotoxicose ontwikkelen, kan leiden tot een thyrotoxische crisis en deze patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd.

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 30,45 mmol (of 700 mg) natrium per zak, wat in overweging moet worden genomen bij patiënten op een natriumarm dieet.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is altijd geboden als Brevibloc wordt gebruikt met andere antihypertensiva of andere geneesmiddelen die hypotensie of bradycardie kunnen veroorzaken: de effecten van Brevibloc kunnen worden versterkt of de bijwerkingen van hypotensie of bradycardie kunnen verergeren.

Calciumantagonisten als verapamil en in mindere mate diltiazem hebben een negatieve invloed op contractiliteit en AV-geleiding. Deze combinatie mag niet worden gegeven aan patiënten met geleidingsstoornissen en Brevibloc mag niet worden toegediend binnen 48 uur nadat de behandeling met verapamil gestaakt is (zie rubriek 4.3).

Calciumantagonisten zoals dihydropyridinederivaten (bijvoorbeeld nifedipine) kunnen het risico op hypotensie verhogen. Bij patiënten met hartinsufficiëntie die worden behandeld met een calciumantagonist,

kan een behandeling met bètablokkers leiden tot hartfalen. Zorgvuldige titratie van Brevibloc en passende controle van de hemodynamica worden aanbevolen.

Bij gelijktijdig gebruik van Brevibloc en type I-antiarritmica (zoals disopyramide of kinidine) en amiodaron kan het effect op de atriale geleidingstijd worden versterkt. Dit kan leiden tot een negatief inotroop effect.

Bij gelijktijdig gebruik van Brevibloc en insuline of orale antidiabetica kan het bloedsuikerverlagende effect worden versterkt (vooral niet-selectieve bètablokkers). Een bèta-adrenerge blokkade kan het optreden van tekenen van hypoglykemie (tachycardie) voorkomen, maar andere manifestaties, zoals duizeligheid en zweten, worden mogelijk niet gemaskeerd.

Anesthetica: In situaties waarin de volumestatus van de patiënt onzeker is of tegelijkertijd antihypertensieve geneesmiddelen worden gebruikt, kunnen zich een verzwakking van de reflextachycardie en een verhoogd risico op hypotensie voordoen. Voortzetting van de bètablokkade vermindert het risico op aritmie tijdens inductie en intubatie. De anesthesist moet worden geïnformeerd wanneer de patiënt naast Brevibloc nog een bètablokker toegediend krijgt. De hypotensieve effecten van inhalatieanesthetica kunnen worden versterkt bij gebruik van Brevibloc. De dosering van een van beide middelen kan zo nodig worden aangepast om de gewenste hemodynamica te handhaven.

De combinatie van Brevibloc met ganglionblokkers kan het hypotensieve effect versterken.

NSAID's kunnen de hypotensieve effecten van bètablokkers verminderen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van floctafenine of amisulpride met bètablokkers.

Bij gelijktijdige toediening van tricyclische antidepressiva (zoals imipramine en amitriptyline), barbituraten of fenothiazinen (zoals chlorpromazine) alsook andere antipsychotica (zoals clozapine) kan het bloeddrukverlagende effect worden versterkt. De dosering van Brevibloc moet naar beneden worden aangepast om onverwachte hypotensie te voorkomen.

Patiënten die het risico lopen op anafylactische reacties kunnen bij gebruik van bètablokkers sterker reageren op blootstelling aan allergenen (onbedoeld, diagnostisch of therapeutisch). Patiënten die bètablokkers gebruiken, reageren mogelijk niet op de gebruikelijke doses epinefrine die voor de behandeling van anafylactische reacties wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

De effecten van Brevibloc kunnen ongedaan worden gemaakt door sympathicomimetica die bij gelijktijdige toediening het effect van bèta-adrenerge blokkers tegengaan. De dosering van een van beide middelen kan zo nodig worden aangepast afhankelijk van de reactie van de patiënt, of het gebruik van alternatieve therapeutische middelen kan worden overwogen.

Middelen voor catecholaminedepletie zoals reserpine kunnen een additief effect hebben wanneer deze samen met bètablokkers worden toegediend. Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met Brevibloc en een middel voor catecholaminedepletie, moeten daarom nauwlettend worden geobserveerd voor aanwijzingen van hypotensie of duidelijke bradycardie, wat kan leiden tot vertigo, syncope of posturale hypotensie.

Het gebruik van bètablokkers met moxonidine of alfa-2-agonisten (zoals clonidine) verhoogt het risico op rebound-hypertensie bij stopzetting van de medicatie. Als clonidine of moxonidine wordt gebruikt in combinatie met een bètablokker en beide behandelingen moeten worden stopgezet, moet het gebruik van de bètablokker eerst worden stopgezet en vervolgens, na een paar dagen, het gebruik van clonidine of moxonidine.

Het gelijktijdig gebruik van bètablokkers en ergot-derivaten kan leiden tot ernstige perifere vasoconstrictie en hypertensie.

Uit gegevens van een onderzoek naar interacties tussen Brevibloc en warfarine is gebleken dat de gelijktijdige toediening van Brevibloc en warfarine de plasmaconcentraties van warfarine niet wijzigt. Het was echter onduidelijk waarom de Brevibloc-concentraties hoger lagen bij gelijktijdig gebruik met warfarine. Bij gelijktijdige intraveneuze toediening van digoxine en Brevibloc aan gezonde vrijwilligers waren de digoxinegehalten in het bloed op sommige tijdstippen 10 % tot 20 % verhoogd. De combinatie van digitalisglycosiden en Brevibloc kan de AV-geleidingstijd doen toenemen. Digoxine had geen invloed op de farmacokinetiek van Brevibloc.

Tijdens onderzoek bij gezonde personen naar de interactie tussen intraveneus toegediende morfine en Brevibloc is er geen effect waargenomen op de morfinegehalten in het bloed. De steadystategehalten van Brevibloc in het bloed waren met 46 % toegenomen in het geval van morfine, maar andere farmacokinetische parameters waren niet gewijzigd.

Het effect van Brevibloc op de duur van door suxamethoniumchloride veroorzaakte of door mivacurium veroorzaakte neuromusculaire blokkade is onderzocht bij patiënten die een operatie ondergingen. Brevibloc had geen invloed op het begin van de neuromusculaire blokkade door suxamethoniumchloride, maar de blokkade duurde 5 tot 8 minuten langer. Brevibloc leidde tot een matig langere klinische duur (18,6%) en herstelindex (6,7%) van mivacurium.

Hoewel de tijdens onderzoeken waargenomen interacties tussen warfarine, digoxine, morfine, suxamethoniumchloride of mivacurium klinisch niet van groot belang zijn, moet Brevibloc voorzichtig worden getitreerd bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met warfarine, digoxine, morfine, suxamethoniumchloride of mivacurium.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van esmolol hydrochloride bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Esmolol hydrochloride wordt **niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap**.

Op basis van de farmacologische werking moet later in de zwangerschap rekening worden gehouden met bijwerkingen (vooral hypoglykemie, hypotensie en bradycardie) bij de foetus en pasgeborene.

Als een behandeling met Brevibloc nodig wordt geacht, moeten de uteroplacentaire bloeddoorstroming en de groei van de foetus worden gecontroleerd. Het pasgeboren kind moet nauwlettend worden bewaakt.

Borstvoeding

Esmolol hydrochloride mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Het is niet bekend of esmolol hydrochloride/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van esmolol op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

In geval van bijwerkingen kan de dosis Brevibloc verminderd of gestaakt worden.

De meeste waargenomen bijwerkingen zijn licht en tijdelijk. De belangrijkste bijwerking is hypotensie. De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de systeemorgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie.

Opmerking: De frequentie van optreden van bijwerkingen wordt als volgt geclassificeerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexie			hyperkaliëmie, metabole, acidose
Psychische stoornissen		depressie, angst	abnormaal denken		
Zenuwstelsel-aandoeningen		duizeligheid ¹ , paresthesie, aandachtsstoornis, slaperigheid, hoofdpijn, toestand van verwardheid, agitatie	syncope, convulsie, spraakstoornis		
Oogaandoeningen			verzwakt zicht		
Hartaandoeningen			bradycardie, atrioventriculair blok, verhoogde longslagaderdruk, hartfalen, ventriculaire extrasystoles, nodusritme, angina pectoris	sinusstilstand, asystole	versneld idioventriculair ritme, kransslagader-spasme, hartstilstand
Bloedvat-aandoeningen	hypotensie		perifere ischemie, bleekheid, opvliegers	tromboflebitis ²	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			longoedeem, dyspneu, bronchospasme, piepende ademhaling, verstopte neus, rhonchi, ratelgeluiden		
Maag-darmstelsel-aandoeningen		misselijkheid, braken	dysgeusie, dyspepsie, constipatie, droge mond, buikpijn		

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen	diaforese ¹		huidverkleuring ² , erytheem ²	huidnecrose (als gevolg van extravasatie) ²	psoriasis ³ , angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			skeletspierstelsel-pijn ⁴		
Nier- en urineweg-aandoeningen			urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		asthenie, vermoeidheid, reactie op de injectieplaats, reactie op de infusieplaats, ontsteking op de infusieplaats, verharding op de infusieplaats	koude rillingen, koorts, oedeem ² , pijn ² , brandend gevoel op de infusieplaats, ecchymose op de infusieplaats		flebitis op de infusieplaats, vesikels op de infusieplaats, blaarvorming ²

¹ Duizeligheid en diaforese houden verband met symptomatische hypotensie.

² In verband met reacties op de injectie- en infusieplaats.

³ Als geneesmiddelenklasse kunnen bètablokkers in sommige gevallen psoriasis veroorzaken of verergeren.

^{3 4} Inclusief pijn tussen de schouderbladen en costochondritis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Er zijn gevallen opgetreden van omvangrijke, onbedoelde overdoseringen met geconcentreerde Brevibloc-oplossingen. Sommige van deze overdoseringen waren dodelijk terwijl andere geleid hebben tot blijvende invaliditeit. Oplaaddoses van 625 mg tot 2,5 g (12,5 tot 50 mg/kg) waren dodelijk.

Symptomen

In het geval van overdosering kunnen de volgende symptomen optreden: ernstige hypotensie, sinusbradycardie, atrioventriculair blok, hartinsufficiëntie, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasme, ademhalingsinsufficiëntie, bewustzijnsverlies tot coma, convulsies, misselijkheid, braken, hypoglykemie en hyperkaliëmie.

Behandeling

Vanwege de korte eliminatiehalfwaardetijd van Brevibloc (ongeveer 9 minuten) moet de toediening van het geneesmiddel worden gestaakt als eerste te nemen maatregel bij de behandeling van toxiciteit. Hoe lang het

duurt voordat symptomen verdwijnen na overdosering, is afhankelijk van de toegediende hoeveelheid Brevibloc. Dit kan langer duren dan de 30 minuten die worden waargenomen bij staking van Brevibloc-doseringen op therapeutisch niveau. Beademing kan nodig zijn. Op basis van de waargenomen klinische effecten moeten ook de volgende algemene maatregelen worden overwogen:

Bradycardie: intraveneuze toediening van atropine of een ander anticholinergicum. Bij bradycardie die niet voldoende behandeld kan worden, kan implantatie van een pacemaker noodzakelijk zijn.

Bronchospasme: toediening van bèta 2-sympathicomimetica in aërosolvorm. Als dit niet voldoende is, moet intraveneuze toediening van bèta 2-sympathicomimetica of aminofylline worden overwogen.

Symptomatische hypotensie: intraveneuze toediening van vloeistoffen en/of pressoragentia.

Cardiovasculaire depressie of cardiale shock: mogelijke toediening van diuretica of sympathicomimetica. De dosis sympathicomimetica (naargelang van de symptomen: dobutamine, dopamine, noradrenaline, isoprenaline, enz.) is afhankelijk van het therapeutisch effect.

Als verder behandelen noodzakelijk is, kunnen de volgende middelen intraveneus worden toegediend, afhankelijk van de klinische situatie en het oordeel van de behandelend arts:

- atropine;
- inotrope middelen;
- calciumionen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bètablokkers.

ATC-code: C07AB09.

Brevibloc is een bètaselectieve (cardioselectieve) adrenerge receptorblokker. In therapeutische doses heeft Brevibloc geen significante, intrinsieke, sympathicomimetische activiteit (ISA) en geen membraanstabiliserende eigenschappen.

Esmololhydrochloride, het werkzame bestanddeel van Brevibloc, is chemisch gerelateerd aan de fenoxypropanolamineklasse van bètablokkers.

Op grond van zijn farmacologische eigenschappen heeft Brevibloc een snel intredende en zeer kortdurende werking, waardoor de dosis snel kan worden aangepast.

Wanneer een passende oplaaddosis wordt gebruikt, worden binnen 5 minuten steadystategehalten in het bloed bereikt. Het therapeutische effect wordt echter eerder bereikt dan de stabiele plasmaconcentratie. De infusiesnelheid kan daarna worden aangepast om het gewenste farmacologische effect te verkrijgen.

Brevibloc vertoont het kenmerkende hemodynamische en elektrofysiologische effect van bètablokkers:

- vermindering van de hartfrequentie tijdens rust en inspanning;
- vermindering van de door isoprenaline veroorzaakte toename van de hartfrequentie;
- toename van de hersteltijd van de SA-knoop;
- vertraging van de AV-geleiding;
- verlenging van het AV-interval bij normaal sinusritme en tijdens atriumstimulatie zonder vertraging in de His-Purkinjeweeftels;

- verlenging van de PQ-tijd, inductie van een tweedegraads AV-blok;
- verlenging van de functionele refractaire periode van atria en ventrikels;
- negatief inotroop effect met verlaagde ejectiefractie;
- verlaging van de bloeddruk.

Kinderen

Een ongecontroleerd farmacokinetisch/werkzaamheidsonderzoek is uitgevoerd bij 26 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 tot 16 jaar met supraventriculaire tachycardie. Er is een oplaaddosis Brevibloc van 1000 microgram/kg toegediend, gevolgd door een continue infusie van 300 microgram/kg/minuut. Bij 65 % van de patiënten was de supraventriculaire tachycardie binnen 5 minuten na de start met esmolol beëindigd.

In een gerandomiseerd, maar ongecontroleerd dosisvergelijkingsonderzoek is de werkzaamheid beoordeeld bij 116 pediatrische patiënten met een leeftijd van 1 week tot 7 jaar met hypertensie na herstel van aortacoarctatie. De patiënten kregen een initiële infusie van 125 microgram/kg, 250 microgram/kg of 500 microgram/kg, gevolgd door een continue infusie van respectievelijk 125 microgram/kg/minuut, 250 microgram/kg/minuut of 500 microgram/kg/minuut. Er was geen significant verschil in het hypotensieve effect tussen de drie doseringsgroepen. Van alle patiënten had 54 % andere medicatie dan Brevibloc nodig om de bloeddruk voldoende onder controle te krijgen. Hierbij was geen verschil te bemerken tussen de verschillende doseringsgroepen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De kinetiek van esmolol is lineair bij gezonde volwassenen, de plasmaconcentratie evenredig aan de dosis. Als er geen oplaaddosis wordt gebruikt, worden steadystateconcentraties in het bloed binnen 30 minuten bereikt met doses van 50 tot 300 microgram/kg per minuut.

Distributie

De distributiehalfwaardetijd van esmololhydrochloride is zeer snel (ongeveer 2 minuten).

Het distributievolume is 3,4 l/kg.

De proteïnebinding van esmololhydrochloride in humaan plasma is 55 %, terwijl de zure metaboliet een binding van slechts 10 % heeft.

Biotransformatie

De omzetting van esmololhydrochloride is onafhankelijk van de dosis wanneer de dosis tussen 50 en 300 microgram/kg/minuut ligt.

Esmololhydrochloride wordt door esterases omgezet in een zure metaboliet (ASL-8123) en methanol. Dit gebeurt door hydrolyse van de estergroep door esterases in de rode bloedcellen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is ongeveer 9 minuten.

De totale klaring bedraagt 285 ml/kg/minuut en is onafhankelijk van de doorbloeding van de lever of een ander orgaan. Esmololhydrochloride wordt via de nieren uitgescheiden, deels in ongewijzigde vorm (minder dan 2 % van de toegediende hoeveelheid), deels als zure metaboliet met een zwakke (minder dan 0,1 % esmolol) bètablokkerende werking. De zure metaboliet wordt uitgescheiden in de urine en heeft een halfwaardetijd van ongeveer 3,7 uur.

Kinderen

Er is een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij 22 pediatrische patiënten met een leeftijd van 3 tot 16 jaar. Er is een oplaaddosis Brevibloc van 1000 microgram/kg toegediend, gevolgd door een continue

infusie van 300 microgram/kg/minuut. De waargenomen gemiddelde totale lichaamsklaring was 119 ml/kg/minuut, het gemiddelde distributievolume 283 ml/kg en de gemiddelde eindeliminatiehalfwaardetijd 6,9 minuten, wat erop wijst dat de kinetiek van Brevibloc bij kinderen vergelijkbaar is met die bij volwassenen. Er is echter wel een grote variabiliteit van persoon tot persoon waargenomen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek is geen teratogeen effect waargenomen. Bij konijnen is een embryotoxisch effect waargenomen (toename van foetale resorptie) dat waarschijnlijk veroorzaakt is door Brevibloc. Dit effect is waargenomen bij doses die minstens 10 keer hoger lagen dan de therapeutische dosis. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van Brevibloc op de vruchtbaarheid en peri- en postnatale gevolgen. Bij verscheidene in-vitro- en in-vivotestsystemen bleek Brevibloc niet mutageen te zijn. De veiligheid van Brevibloc is niet onderzocht in langetermijnonderzoeken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

- natriumacetaat;
- ijsazijnzuur;
- natriumchloride;
- natriumhydroxide en/of zoutzuur voor pH-aanpassing;
- water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Door het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of natriumbicarbonaatoplossingen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

Product in Viaflo-zak, in de beschermverpakking: 21 maanden.
Product in Intravia-zak, in de beschermverpakking: 24 maanden.

Het product in een geopende beschermverpakking heeft een fysicochemische stabiliteit van 24 uur bij 2°C tot 8°C.

Uit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities na opening van de beschermverpakking en vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaal niet meer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de beschermverpakking geopend is onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing voor infusie in een polypropreen (PP), polyamide (PA) and polyetheen (PE) zak van 250 ml met twee polyetheen (PE)-poorten system in een doorzichtige amberkleurige film/ondoorzichtige aluminumfolie hybride overzak. Verpakkingsgrootte van 1 zak.

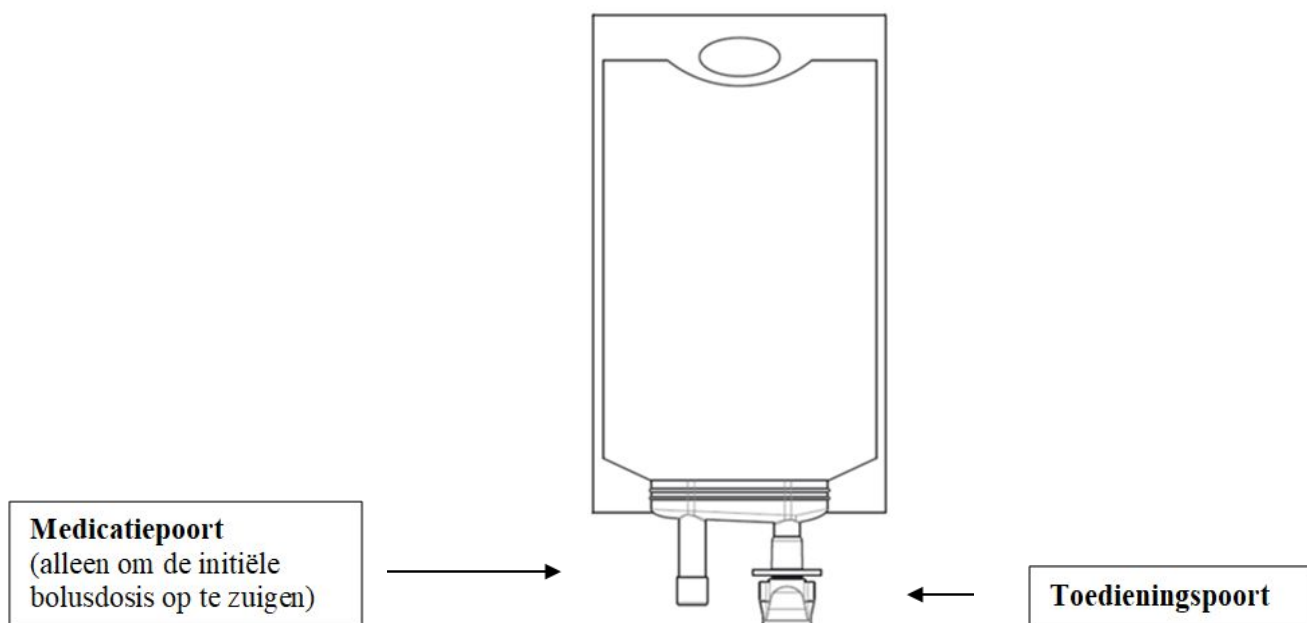
Oplossing voor perfusie in een polyolefine (po) zak van 250 ml met twee polyvinylchloride (pvc)-poorten in een ondoorzichtige aluminumfolie / folie overzak. Verpakkingsgrootte van 1 zak.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

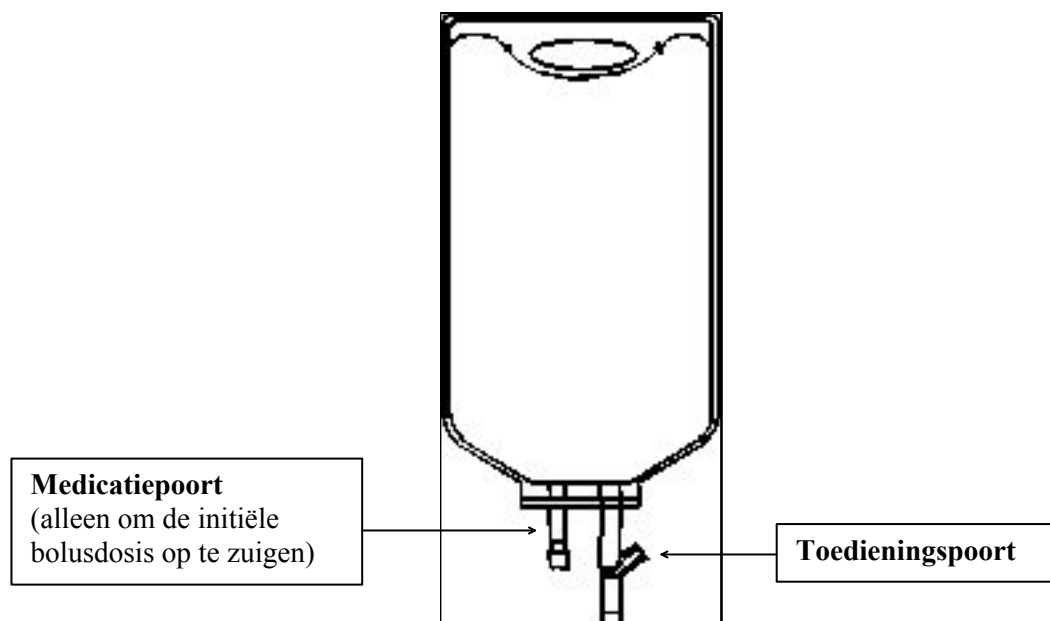
Brevibloc 10 mg/ml, oplossing voor infusie, wordt geleverd in -zakken van 250 ml. Deze gebruiksklare, zijn voorzien van twee poorten: een medicatiepoort en een toedieningspoort.

Bij Brevibloc 10 mg/ml, oplossing voor infusie, mag de medicatiepoort alleen worden gebruikt om een initiële bolusdosis uit de zak op te zuigen; de medicatiepoort is niet bedoeld voor herhaalde bolustoediening. Pas een aseptische techniek toe om de bolusdosis op te zuigen. Voeg geen extra geneesmiddelen toe aan Brevibloc 10 mg/ml, oplossing voor infusie. Elke zak is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik per patiënt. Zodra de lasnaad van de poort gebroken is en het product uit de zak opgezogen is, moet de zak binnen 24 uur worden gebruikt. Alle ongebruikte oplossing en de verpakkingen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aansluiten.

Afbeelding 1 Viaflo zak met twee poorten



Afbeelding 1. IntraVia-zak met twee poorten



OPGELET

Plastic zakken mogen niet in serieverbinding worden gebruikt. Dergelijk gebruik kan leiden tot een embolie als gevolg van achterblijvende lucht die uit de eerste zak opgezogen is, voordat de toediening van de vloeistof uit de tweede zak beëindigd is.

OPENEN

De zak pas vlak vóór gebruik uit de beschermverpakking nemen. Niet gebruiken als de beschermverpakking al geopend of beschadigd is. De beschermverpakking vormt een bescherming tegen vocht. De binnenverpakking zorgt ervoor dat de steriliteit van de oplossing behouden blijft.

Scheur de beschermverpakking open bij de inkeping en neem de Premixedzak eruit. Enige opaciteit van het plastic kan waar te nemen zijn als gevolg van vochtabSORPTIE tijdens het sterilisatieproces. Dat is normaal en doet geen afbreuk aan de kwaliteit of veiligheid van de oplossing. De opaciteit neemt geleidelijk af.

Controleer op de aanwezigheid van kleine lekken door stevig in de binnenverpakking te knijpen. Vernietig de oplossing in geval van lekken, aangezien de steriliteit kan zijn aangetast. Controleer de oplossing vóór de toediening visueel op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Uitsluitend een heldere en kleurloze of licht verkleurde oplossing mag worden gebruikt.

Voeg geen supplementen toe aan Brevibloc 10 mg/ml, oplossing voor infusie.

VOORBEREIDING VOOR INTRAVENEUZE TOEDIENING (pas een aseptische techniek toe)

1. Hang de zak via het oogje omhoog aan de infuusstandaard.
2. Verwijder de plastic beschermhuls van de toedieningspoort onderaan op de zak.
3. Sluit een toedieningsset aan. Raadpleeg de volledige gebruiksaanwijzing van de set.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, B-7860 Lessines, België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE379267
BE661052

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/10/2010
Datum van laatste hernieuwing: DD/MM/YYYY

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2025

Baxter, Brevibloc, Intravia and Viaflo zijn geregistreerde handelsmerken van Baxter International Inc