

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Esmolol HCl LYO Orpha 2500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 2.500 mg esmololhydrochloride.

Elke ml van het gereconstitueerde concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg esmololhydrochloride (50 mg/ml).

Elke ml van de verdunde oplossing voor infusie bevat 10 mg esmololhydrochloride (10 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Het poeder is wit tot gebroken wit van kleur.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Esmolol HCl LYO Orpha is geïndiceerd voor supraventriculaire tachycardie (behalve bij pre-excitatiesyndromen) en om de ventriculaire frequentie snel onder controle te krijgen bij patiënten met atriumfibrillatie of atriumfladderen tijdens perioperatieve, postoperatieve of andere omstandigheden waar een kortdurende controle van de ventriculaire frequentie met een kortwerkend agens gewenst is. Esmolol HCl LYO Orpha is ook geïndiceerd voor tachycardie en hypertensie tijdens de perioperatieve fase, en voor niet-compensatoire sinustachycardie wanneer volgens het oordeel van de arts specifieke interventie bij een snelle hartfrequentie nodig is.

Esmolol HCl LYO Orpha is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen met een leeftijd tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

Esmolol HCl LYO Orpha is niet geïndiceerd voor chronisch gebruik.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

**Esmolol HCl LYO Orpha 2500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie MOET VOOR TOEDIENING WORDEN GERECONSTITUEERD/VERDUND.**

De gereconstitueerde/verdunde oplossing voor infusie na opening onmiddellijk gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 6).

Het toedienen van verkeerd gereconstitueerd/verdund Esmolol HCl LYO Orpha kan de dood tot gevolg hebben (zie rubriek 4.4).

### **Dosering**

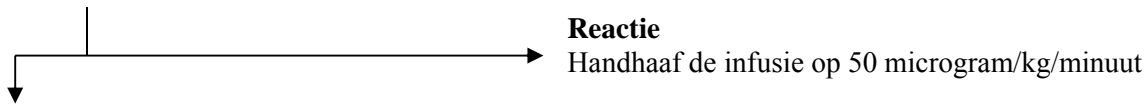
#### **SUPRAVENTRICULAIRE TACHYARITMIE**

Bij supraventriculaire tachyarritmieën moet de dosering van Esmolol HCl LYO Orpha individueel ingesteld worden. Elke stap bestaat uit een oplaaddosis, gevolgd door een onderhoudsdosis.

De werkzame onderhoudsdosis ligt tussen 50 en 200 microgram/kg/minuut, hoewel doses tot 300 microgram/kg/minuut gebruikt zijn. Bij enkele patiënten was een dosering van 25 microgram/kg/minuut voldoende.

#### **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.



**Onvoldoende reactie binnen 5 minuten**

Herhaal de dosis van 500 microgram/kg/ minuut gedurende 1 minuut  
Verhoog de onderhoudsdosis naar 100 microgram/kg/ minuut gedurende 4 minuten



**Onvoldoende reactie binnen 5 minuten**

Herhaal de dosis van 500 microgram/kg/ minuut gedurende 1 minuut  
Verhoog de onderhoudsdosis naar 150 microgram/kg/ min gedurende 4 minuten



**Onvoldoende reactie**

Herhaal de dosis van 500 microgram/kg/ minuut gedurende 1 minuut.  
Verhoog onderhoudsdosis naar 200 microgram/kg/ minuut en behoud dat niveau.

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.

Opmerking: Onderhoudsdoses hoger dan 200 microgram/kg/ minuut hebben geen significant grotere voordelen laten zien. De veiligheid van doses hoger dan 300 microgram/kg/ minuut is niet onderzocht.

In geval van een bijwerking kan de dosering van Esmolol HCl LYO Orpha 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 Esmolol HCl LYO Orpha gedurende meer dan 24 uur is niet grondig geëvalueerd. Infusies van meer dan 24 uur mogen uitsluitend met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd.

Wanneer de toediening van Esmolol HCl LYO Orpha plotseling gestaakt wordt, zijn er geen ontwenningverschijnselen waargenomen die kunnen optreden als chronisch gebruik van bètablokkers plotseling gestaakt wordt bij patiënten met een kransslagaderaandoening. Toch blijft er echter voorzichtigheid geboden wanneer infusies van Esmolol HCl LYO Orpha plotseling gestaakt worden bij patiënten met een kransslagaderaandoening.

**PERIOPERATIEVE TACHYCARDIE EN HYPERTENSIE**

Voor perioperatieve tachycardie en hypertensie kan het doseringsschema als volgt variëren:

- a. Bij de intraoperatieve behandeling, wanneer tijdens narcose directe controle is vereist, wordt in 15 tot 30 seconden 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.

- b. Bij het ontwaken uit de narcose wordt gedurende 4 minuten 500 microgram/kg/minuut gegeven, gevolgd door een infusie van 300 microgram/kg/minuut.
- c. Wanneer er in de postoperatieve fase tijd is voor titratie, dien dan de oplaaddosis van 500 microgram/kg/minuut toe gedurende 1 minuut 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.

### **Vervanging van de behandeling met Esmolol HCl LYO Orpha door andere geneesmiddelen**

Nadat bij de patiënt 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).

### **Verlaging van de dosering:**

Wanneer Esmolol HCl LYO Orpha moet worden vervangen door andere geneesmiddelen moet de arts de aanwijzingen op de etikettering van het geselecteerde andere geneesmiddel zorgvuldig in overweging nemen en de dosering van Esmolol HCl LYO Orpha als volgt verminderen:

- 1) Verlaag binnen het eerste uur na de eerste dosis van het andere geneesmiddel de infusiesnelheid van Esmolol HCl LYO Orpha met de helft (50%).
- 2) Hou na toediening van de tweede dosis van het andere geneesmiddel de reactie van de patiënt in de gaten, en als gedurende het eerste uur voldoende controle blijft behouden, stop dan met de Esmolol HCl LYO Orpha infusie.

### **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 Esmolol HCl LYO Orpha 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 oplaadinfusie en met een lagere dosis.

### **Bijzondere groepen**

#### Ouderen

Ouderen dienen voorzichtig behandeld te worden, te beginnen met een lagere dosering. Er zijn geen specifieke onderzoeken bij ouderen uitgevoerd. 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 Esmolol HCl LYO Orpha via infusie wordt toegediend, omdat de zure metabooliet van Esmolol HCl LYO Orpha wordt uitgescheiden via de nieren. De uitscheiding van de zure metabooliet is bij patiënten met een nierziekte aanzienlijk verminderd, waarbij de eliminatiehalfwaardetijd tot ongeveer tienmaal hoger is dan de normale eliminatiehalfwaardetijd en plasmaconcentraties sterk verhoogd zijn.

#### Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij leverinsufficiëntie zijn geen bijzondere voorzorgsmaatregelen nodig omdat de esterases in de rode bloedcellen een hoofdrol spelen in het metabolisme van Esmolol HCl LYO Orpha.

**Pediatrische patiënten: (jonger dan 18 jaar):**

De veiligheid en effectiviteit van Esmolol HCl LYO Orpha in kinderen tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom is Esmolol HCl LYO Orpha niet geïndiceerd voor gebruik bij pediatrische patiënten.

De momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling voor een dosering gedaan worden.

**Toedieningswijze**

Het poeder voor gebruik reconstitueren/verdunden. Het gereconstitueerde/verdunde poeder kan in twee verschillende concentraties in twee verschillende volumes worden toegediend:

1. De standaardconcentratie bedraagt 10 mg/ml, met een eindvolume van 250 ml.
2. In sommige gevallen waarin een lager volume noodzakelijk wordt geacht, kan een hogere concentratie (50 mg/ml) worden bereid door het poeder te verdunden tot een eindvolume van 50 ml en worden toegediend met een PERFUSOR-/MOTORPOMP. Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van deze hogere concentratie. Deze hogere concentratie mag alleen als infusie worden toegediend in een grote ader of via een centrale katheter met perfusor pomp (zie rubriek 4.4).

**Zie rubriek 6.6 voor de bereidingswijze.**

**CONVERSIETABELLEN MET INFUSIEVERHOUDINGEN** (microgram/kg/min → ml/min) voor een verdunde oplossing voor infusie (**10 mg/ml**) toegediend via **STANDAARDINFUSIE**:

Conversietabel: microgram/kg/min → ml/min (esmolol verdund tot 10 mg/ml)							
	500 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	250 µg/kg/min	300 µg/kg/min
	slechts 1 minuut						
kg	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min
40	2	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2
45	2,25	0,225	0,45	0,675	0,9	1,125	1,35
50	2,5	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5
55	2,75	0,275	0,55	0,825	1,1	1,375	1,65
60	3	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8
65	3,25	0,325	0,65	0,975	1,3	1,625	1,95
70	3,5	0,35	0,7	1,05	1,4	1,75	2,1
75	3,75	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
80	4	0,4	0,8	1,2	1,6	2	2,4
85	4,25	0,425	0,85	1,275	1,7	2,125	2,55
90	4,5	0,45	0,9	1,35	1,8	2,25	2,7
95	4,75	0,475	0,95	1,425	1,9	2,375	2,85
100	5	0,5	1	1,5	2	2,5	3
105	5,25	0,525	1,05	1,575	2,1	2,625	3,15
110	5,5	0,55	1,1	1,65	2,2	2,75	3,3
115	5,75	0,575	1,15	1,725	2,3	2,875	3,45
120	6	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6

Conversietabel: microgram/kg/min → ml/uur (esmolol verdund tot 10 mg/ml)							
	500	50 µg/kg/min	100	150	200	250	300

	µg/kg/min		µg/kg/min		µg/kg/min		µg/kg/min	
	<b>slechts 1 minuut</b>							
<b>kg</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>
40	120	12	24	36	48	60	72	
45	135	13,5	27	40,5	54	67,5	81	
50	150	15	30	45	60	75	90	
55	165	16,5	33	49,5	66	82,5	99	
60	180	18	36	54	72	90	108	
65	195	19,5	39	58,5	78	97,5	117	
70	210	21	42	63	84	105	126	
75	225	22,5	45	67,5	90	112,5	135	
80	240	24	48	72	96	120	144	
85	255	25,5	51	76,5	102	127,5	153	
90	270	27	54	81	108	135	162	
95	285	28,5	57	85,5	114	142,5	171	
100	300	30	60	90	120	150	180	
105	315	31,5	63	94,5	126	157,5	189	
110	330	33	66	99	132	165	198	
115	345	34,5	69	103,5	138	172,5	207	
120	360	36	72	108	144	180	216	

**CONVERSIETABELLEN MET INFUSIEVERHOUDINGEN** (microgram/kg/min → ml/min)  
voor een verdunde oplossing voor infusie (**50 mg/ml**) toegediend via **PERFUSOR/MOTOR PUMP**:

<b>Conversietabel: microgram/kg/min → ml/min (esmolol verdund tot 50 mg/ml)</b>							
	500 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	250 µg/kg/min	300 µg/kg/min
	<b>slechts 1 minuut</b>						
<b>kg</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>
40	0,4	0,04	0,08	0,12	0,16	0,2	0,24
45	0,45	0,045	0,09	0,135	0,18	0,225	0,27
50	0,5	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3
55	0,55	0,055	0,11	0,165	0,22	0,275	0,33
60	0,6	0,06	0,12	0,18	0,24	0,3	0,36
65	0,65	0,065	0,13	0,195	0,26	0,325	0,39
70	0,7	0,07	0,14	0,21	0,28	0,35	0,42
75	0,75	0,075	0,15	0,225	0,3	0,375	0,45
80	0,8	0,08	0,16	0,24	0,32	0,4	0,48
85	0,85	0,085	0,17	0,255	0,34	0,425	0,51
90	0,9	0,09	0,18	0,27	0,36	0,45	0,54
95	0,95	0,095	0,19	0,285	0,38	0,475	0,57
100	1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
105	1,05	0,105	0,21	0,315	0,42	0,525	0,63
110	1,1	0,11	0,22	0,33	0,44	0,55	0,66
115	1,15	0,115	0,23	0,345	0,46	0,575	0,69
120	1,2	0,12	0,24	0,36	0,48	0,6	0,72

<b>Conversietabel: microgram/kg/min → ml/uur (esmolol verdund tot 50 mg/ml)</b>							
	500 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	250 µg/kg/min	300 µg/kg/min
	<b>slechts 1 minuut</b>						
<b>kg</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>	<b>ml/uur</b>
40	24	2,4	4,8	7,2	9,6	12	14,4
45	27	2,7	5,4	8,1	10,8	13,5	16,2

50	30	3	6	9	12	15	18
55	33	3,3	6,6	9,9	13,2	16,5	19,8
60	36	3,6	7,2	10,8	14,4	18	21,6
65	39	3,9	7,8	11,7	15,6	19,5	23,4
70	42	4,2	8,4	12,6	16,8	21	25,2
75	45	4,5	9	13,5	18	22,5	27
80	48	4,8	9,6	14,4	19,2	24	28,8
85	51	5,1	10,2	15,3	20,4	25,5	30,6
90	54	5,4	10,8	16,2	21,6	27	32,4
95	57	5,7	11,4	17,1	22,8	28,5	34,2
100	60	6	12	18	24	30	36
105	63	6,3	12,6	18,9	25,2	31,5	37,8
110	66	6,6	13,2	19,8	26,4	33	39,6
115	69	6,9	13,8	20,7	27,6	34,5	41,4
120	72	7,2	14,4	21,6	28,8	36	43,2

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof;
- Ernstige sinusbradycardie (minder dan 50 slagen per minuut);
- “Sick sinus”-syndroom; ernstige AV-nodale geleidingsstoornissen (zonder pacemaker); 2e- of 3e-graads AV-blok;
- Cardiogene shock;
- Ernstige hypotensie;
- Gedecompenseerde hartfalen;
- Gelijktijdige of recent intraveneuze toediening van verapamil. Esmolol HCl LYO Orpha dient niet te worden toegediend binnen 48 uur na het stoppen met verapamil (zie rubriek 4.5);
- Niet behandeld faeochromocytoom;
- Pulmonaire hypertensie;
- Acute astma-aanval;
- Metabole acidose.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Waarschuwingen

Esmolol HCl LYO Orpha 2500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet onmiddellijk na opening gereconstitueerd/verdund en gebruikt worden (zie rubriek 6).

Indien Esmolol HCl LYO Orpha niet correct verdund wordt, kan dit tot ernstige overdosering leiden. Overdosering kan de dood of permanente invaliditeit tot gevolg hebben (zie rubriek 4.9).

Het wordt aanbevolen de infusie geleidelijk stop te zetten vanwege het risico op het reboundeffect van tachycardie.

Aanbevolen wordt om bij alle patiënten die worden behandeld met Esmolol HCl LYO Orpha, voortdurend de bloeddruk en het ECG te controleren. Tijdens een hypotensieve episode moet de infusiesnelheid worden verlaagd of, indien nodig, de behandeling worden gestaakt.

Bij het gebruik van Esmolol HCl LYO Orpha 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 Esmolol HCl LYO Orpha zijn er verschillende sterfgevallen gemeld in complexe klinische situaties waarin Esmolol HCl LYO Orpha vermoedelijk gebruikt is om de ventriculaire frequentie onder controle te krijgen.

De vaakst waargenomen bijwerking is hypotensie, deze is afhankelijk van de dosis, maar kan bij elke dosis optreden. Dit kan ernstig zijn. In geval van een hypotensieve episode moet de infusiesnelheid teruggebracht worden, of indien nodig, worden stopgezet. Hypotensie is gewoonlijk reversibel (binnen 30 minuten na het stopzetten van de toediening van Esmolol HCl LYO Orpha). In sommige gevallen

kunnen extra interventies nodig zijn om de bloeddruk te herstellen. Bij patiënten met een lage systolische bloeddruk is extra voorzichtigheid geboden bij het instellen van de dosering en tijdens de onderhoudsinfusie.

Bradycardie, inclusief ernstige bradycardie, en hartstilstand zijn opgetreden bij het gebruik van Esmolol HCl LYO Orpha. Esmolol HCl LYO Orpha dient met speciale voorzorg gebruikt te worden bij patiënten die vóór aanvang van de behandeling een lage hartslag hebben en alleen wanneer geoordeeld wordt dat de mogelijke voordelen groter zijn dan het risico.

Esmolol HCl LYO Orpha is contra-geïndiceerd 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 ervaart symptomen die gerelateerd zijn aan bradycardie, dan dient de dosering verlaagd te worden of dient met de toediening gestopt te worden.

Ouderen moeten voorzichtig worden behandeld, beginnend met een lagere dosering, maar de tolerantie is doorgaans goed bij ouderen.

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 periode kan in sommige gevallen leiden tot hartfalen.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Esmolol HCl LYO Orpha bij patiënten met een verstoorde hartfunctie. Bij het eerste teken of symptoom van naderend hartfalen moet de behandeling met Esmolol HCl LYO Orpha worden gestaakt. Hoewel het mogelijk voldoende is de behandeling te staken vanwege de korte eliminatiehalfwaardetijd van Esmolol HCl LYO Orpha, kan ook een specifieke behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.9). Esmolol HCl LYO Orpha is contra-geïndiceerd bij patiënten met gedecompenseerde hartfalen (zie rubriek 4.3).

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd dienen bètablokkers uitsluitend met voorzichtigheid gegeven te worden aan patiënten met eerstegraads hartblok of andere hartgeleidingsstoornissen (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met feochromocytoom dient Esmolol HCl LYO Orpha met voorzichtigheid te worden gebruikt en uitsluitend na voorbehandeling met alfa-receptorblokkers gegeven te worden (zie paragraaf 4.3).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Esmolol HCl LYO Orpha wordt gebruikt om hypertensie na een geïnduceerde hypothermie te behandelen.

Patiënten met een bronchospastische aandoening mogen, over het algemeen, geen bètablokkers toegediend krijgen. Vanwege zijn relatieve bèta 1-selectiviteit en -titreerbaarheid moet Esmolol HCl LYO Orpha voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een bronchospastische aandoening. Aangezien bèta 1-selectiviteit niet absoluut is, moet Esmolol HCl LYO Orpha 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 Esmolol HCl LYO Orpha voorzichtig worden gebruikt.

### **Voorzorgsmaatregelen**

Bij diabetici en in geval van hypoglykemie moet Esmolol HCl LYO Orpha voorzichtig worden toegediend. De hypoglykemie is minder ernstig dan die waargenomen bij minder cardioselectieve bètablokkers. De bètablokkers kunnen de prodromale symptomen van een hypoglykemie, zoals een tachycardie, maskeren. Duizeligheid en transpireren worden echter mogelijk niet beïnvloed. Gelijktijdig gebruik van bètablokkers en anti-diabetica kunnen het effect van de anti-diabetica (verlaging van bloedglucose) versterken (zie rubriek 4.5).

Infusie van concentraties van 20 mg/ml zijn in verband gebracht met significante veneuze irritatie en tromboflebitis bij dieren en mensen. Extravasatie van 20 mg/ml kan leiden tot een ernstige lokale reactie en mogelijk huidnecrose.

Er zijn ook lokale reacties gemeld na infusie met concentraties van 10 mg/ml. Daarom moet infusie van Esmolol HCl LYO Orpha in kleine aders of door een vlinderkatheter worden voorkomen. De oplossing van 50 mg/ml mag alleen in een grote ader of via een centrale katheter met perfusorpomp worden toegediend.

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 alleen met de grootste voorzichtigheid.

Bij hypovolemische patiënten kan Esmolol HCl LYO Orpha de reflex tachycardie verminderen en de kans op een circulatoire collaps vergroten. Daarom dient Esmolol HCl LYO Orpha bij dergelijke patiënten voorzichtig gebruikt te worden.

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

Sommige bètablokkers, vooral die intraveneus worden toegediend, inclusief Esmolol HCl LYO Orpha, zijn geassocieerd met toename van de serumkaliumspiegels en hyperkaliëmie. Het risico is verhoogd bij patiënten met risicofactoren zoals nierinsufficiëntie en degenen die haemodialyse ondergaan.

Bètablokkers kunnen zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties doen toenemen. Het kan zijn dat patiënten die bètablokkers gebruiken niet reageren op de gebruikelijke doses epinephrine, dat wordt gebruikt om anafylactische of anafylactische reacties te behandelen (zie paragraaf 4.5).

Bètablokkers zijn geassocieerd met de ontwikkeling van psoriasis of psoriasiforme erupties, en met de verergering van psoriasis. Bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis of waarvan in de familie een voorgeschiedenis van psoriasis voorkomt, mogen slechts na zorgvuldige afweging van verwachte voordelen en risico's bètablokkers worden toegediend.

Bètablokkers zoals propranolol en metoprolol kunnen bepaalde klinische tekenen van hyperthyroidie (zoals tachycardie) maskeren. Plotseling stoppen met een bestaande therapie met bètablokkers kan bij patiënten met een risico voor of het vermoeden van het krijgen van thyrotoxicose resulteren in een thyrotoxische crisis en deze patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden.

#### Pediatrie patiënten (jonger dan 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Esmolol HCl LYO Orpha bij kinderen is niet vastgesteld.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Men dient altijd voorzichtig te zijn wanneer Esmolol HCl LYO Orpha wordt gebruikt samen met andere antihypertensieve middelen of andere geneesmiddelen die tot hypotensie of bradycardie kunnen leiden: de effecten van Esmolol HCl LYO Orpha kunnen worden versterkt of de bijwerkingen



van hypotensie of bradycardie kunnen worden verergerd.

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 Esmolol HCl LYO Orpha 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 Esmolol HCl LYO Orpha en passende controle van de hemodynamica worden aanbevolen.

Bij gelijktijdig gebruik van Esmolol HCl LYO Orpha en type I-antiarritmica (zoals disopyramide of kinidine) en amiodaron kunnen een versterkend effect hebben op de atriale geleidingstijd en een negatief inotroop effect veroorzaken.

Bij gelijktijdig gebruik van Esmolol HCl LYO Orpha 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 verschijnselen 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 reflex tachycardie 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 Esmolol HCl LYO Orpha nog een bètablokker toegediend krijgt. De hypotensieve effecten van inhalatieanesthetica kunnen worden versterkt bij gebruik van Esmolol HCl LYO Orpha. De dosering van een van beide middelen kan zo nodig worden aangepast om de gewenste hemodynamica te handhaven.

De combinatie van Esmolol HCl LYO 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 en fenothiazinen (zoals chloorpromazine) alsook andere antihypertensiva (zoals clozapine) kan het bloeddrukverlagende effect worden versterkt. De dosering van Esmolol HCl LYO Orpha moet naar beneden worden aangepast om onverwachte hypotensie te voorkomen.

Wanneer bètablokkers worden gebruikt, kunnen patiënten die risico lopen op anafylactische reacties, sterker reageren op blootstelling aan allergenen (onbedoeld, diagnostisch of therapeutisch). Patiënten die bètablokkers gebruiken, reageren mogelijk niet op de gebruikelijke dosis epinefrine die wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen (zie rubriek 4.4)

De effecten van Esmolol HCl LYO Orpha kunnen worden tegengewerkt door sympathicomimetica die bij gelijktijdige toediening het effect van bèta-adrenerge blokkers tegengaan. Het kan nodig zijn om de dosis van een van de stoffen op basis van de respons van de patiënt bij te stellen, of het gebruik van een alternatief therapeutisch product 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 Esmolol HCl LYO 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.

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 gestaakt, moet de bètablokker als eerst worden stopgezet en vervolgens na een paar dagen de clonidine of moxonidine.

Het gebruik van bètablokkers met ergot-derivaten kan resulteren in ernstige perifere vasoconstrictie en hypertensie.

Uit gegevens van een onderzoek naar interacties tussen Esmolol HCl LYO en warfarine is gebleken dat de gelijktijdige toediening van Esmolol HCl LYO Orpha en warfarine de plasmaconcentraties van warfarine niet wijzigt. Het was echter onduidelijk waarom de Esmolol HCl LYO Orpha -concentraties hoger lagen bij gelijktijdig gebruik met warfarine.

Bij gelijktijdige intraveneuze toediening van digoxine en Esmolol HCl LYO aan gezonde vrijwilligers waren de digoxinegehalten in het bloed op sommige tijdstippen 10 % tot 20 % verhoogd. De combinatie van digitalisglycosiden en Esmolol HCl LYO Orpha kan de AV-geleidingstijd doen toenemen. Digoxine had geen invloed op de farmacokinetiek van Esmolol HCl LYO Orpha.

Tijdens onderzoek bij gezonde personen naar de interactie tussen intraveneus toegediende morfine en Esmolol HCl LYO Orpha is er geen effect waargenomen op de morfinegehalten in het bloed. De steady-state gehalten van Esmolol HCl LYO in het bloed waren met 46 % toegenomen in het geval van morfine, maar andere farmacokinetische parameters waren niet gewijzigd.

Het effect van Esmolol HCl LYO Orpha op de duur van door suxamethoniumchloride veroorzaakte of door mivacurium-geïnduceerde neuromusculaire blokkade is onderzocht bij patiënten die een operatie ondergingen. Esmolol HCl LYO Orpha had geen invloed op het begin van de neuromusculaire blokkade door suxamethoniumchloride, maar de blokkade duurde 5 tot 8 minuten langer. Esmolol HCl LYO Orpha verlengde de klinische duur van mivacurium (18.6%), en de herstel-index (6.7%) enigszins.

Hoewel de tijdens onderzoeken waargenomen interacties tussen warfarine, digoxine, morfine, suxamethoniumchloride of mivacurium klinisch niet van groot belang zijn, moet Esmolol HCl LYO 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 onvoldoende gegevens over het gebruik van esmololhydrochloride bij zwangere vrouwen. Bij dierstudies werd voortplantingstoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

##### **Esmololhydrochloride wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.**

Er zijn onvoldoende gegevens om de mogelijk schadelijke effecten van esmololhydrochloride tijdens de zwangerschap te bepalen. Vooralnog zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de mens. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

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 esmololhydrochloride nodig wordt geacht, moeten de uteroplacentaire bloeddorstrooming en de groei van de foetus worden gecontroleerd. Het pasgeboren kind moet nauwlettend worden bewaakt.

##### Borstvoeding

Esmololhydrochloride dient tijdens de borstvoeding niet gebruikt te worden.

Het is niet bekend of esmololhydrochloride en de metabolieten daarvan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van esmololhydrochloride op de vruchtbaarheid bij de mens.

### 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 Esmolol HCl LYO Orpha verminderd worden of kan de behandeling 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 ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeemorgaanklasse	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Voeding- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie			Hyperkaliëmie Metabole acidose
Psychische stoornissen		Depressie Angst	Abnormaal denken		
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid <sup>1</sup> Slaperigheid Hoofdpijn Paresthesie Aandachtsstoornis Verwarde toestand Agitatie	Syncope Convulsie Sprakestoornis		
Oogaandoeningen			Gezichtsvermogen afgenomen		
Hartaandoeningen			Bradycardie Atriaventriculair blok Lonslagaderdruk verhoogd Hartfalen Ventriculaire extrasystolen Nodusritme Angina pectoris	Sinusstilstand Asystole	Versneld idioventriculair ritme Kransslagaderspasmie Hartstilstand.

Bloedvat-aandoeningen	Hypotensie		Perifere ischemie Bleekheid Overmatig blozen	Tromboflebitis <sup>2</sup>	
-----------------------	------------	--	----------------------------------------------------	-----------------------------	--

<sup>1</sup> Duizeligheid en diaforese zijn geassocieerd met symptomatische hypotensie. <sup>2</sup> In verband met reacties op de injectie- en infusieplaats..

Systeemorgaanklassen	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu Longoedeem Bronchospasmen Piepende ademhaling Verstopte neus Rhonchi Ratelgeluiden		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid Braken	Dysgeusie Dyspepsie Constipatie Droge mond Buikpijn		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Diaforese <sup>1</sup>		Verkleuring van de huid <sup>2</sup> Erytheem <sup>2</sup>	Huidnecrose <sup>2</sup> (vanwege extravasatie)	Psoriasis <sup>3</sup> Angio-oedeem Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Skeletspierstelselpijn <sup>4</sup>		
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie Vermoeidheid Reactie op de injectieplaats Reactie op de infuusplaats Ontsteking van de infuusplaats Induratie van de infuusplaats	Koude rillingen Perexie Oedeem <sup>2</sup> Pijn <sup>2</sup> Brandend gevoel op infuusplaats Ecchymose op infuusplaats Pijn op de borst		Flebitis op infuusplaats Blaasjes op infuusplaats Blaarvorming <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Duizeligheid en diaforese zijn geassocieerd met symptomatische hypotensie. <sup>2</sup> In verband met reacties op de injectie- en infusieplaats.

<sup>3</sup> Bètablokkers als een geneesmiddelenklasse kunnen in sommige gevallen psoriasis veroorzaken of deze verergeren.

<sup>4</sup> Inclusief midscapulaire pijn 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Er zijn gevallen opgetreden van omvangrijke, onbedoelde overdoseringen met geconcentreerde Esmolol HCl LYO Orpha -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 Esmolol HCl LYO Orpha (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 Esmolol HCl LYO Orpha. Dit kan langer duren dan de 30 minuten die worden waargenomen bij staking van Esmolol HCl LYO Orpha-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; 0,5-2 mg
- inotrope middelen;
- calciumionen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bètablokkers  
ATC code: C07AB09

Esmololhydrochloride is een bètaselectieve (cardioselectieve) adrenerge receptorblokker.

Bij therapeutische doses heeft esmololhydrochloride geen significante, intrinsieke, sympathicomimetische activiteit (ISA) of membraanstabilerende activiteit.

Esmololhydrochloride, het werkzame bestanddeel van Esmolol HCl LYO Orpha, is chemisch gerelateerd aan de fenoxipropanolamineklasse van bètablokkers.

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

Wanneer een passende oplaaddosis wordt gebruikt, worden binnen 5 minuten steadystate gehalten 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.

Esmololhydrochloride vertoont het kenmerkende hemodynamische en elektrofysiologische effect van bètablokkers:

- verlaging 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 het His-Purkinjewefsel;
- verlenging van het 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 esmololhydrochloride 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 esmololhydrochloride 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 esmololhydrochloride nodig om de bloeddruk voldoende onder controle te krijgen. Hierbij was geen verschil te bemerken tussen de verschillende doseringsgroepen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De kinetiek van esmololhydrochloride 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.

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

Het distributievolume is 3,4 l/kg.

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

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

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

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.

### **Pediatrische patiënten**

Er is een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij 22 pediatriese patiënten met een leeftijd van 3 tot 16 jaar. Er is een oplaaddosis esmololhydrochloride 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 esmololhydrochloride 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 esmolol. 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 esmololhydrochloride op de vruchtbaarheid en perin- en postnatale gevolgen. Bij verscheidene in-vitro- en in-vivotestsystemen bleek esmololhydrochloride niet mutageen te zijn. De veiligheid van esmololhydrochloride is niet onderzocht in langetermijnonderzoeken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

60 maanden

Na ingebruikname bewaren beneden 25°C.

Het geopende, gereconstitueerde en verdunde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden na opening en verdunning. Indien dit niet gebeurt, is de gebruiker verantwoordelijk voor het gebruik en de toediening. Normaliter is de gebruikstermijn niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij het openen, reconstitueren/verdunnen gebeurde onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities voor de gereconstitueerde oplossing zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2.500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een glazen injectieflacon van 50 ml uit helder, kleurloos glas met een bromobutyl rubberstop en een flip-off seal. De injectieflacon is verpakt in een kartonnen buitenverpakking.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon per kartonnen buitenverpakking

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ESMOLOL HCL LYO ORPHA 2500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie **MOET VOOR TOEDIENING WORDEN GERECONSTITUEERD/VERDUND.**

Het poeder voor gebruik reconstitueren/verdunnen. Het gereconstitueerde/verdunde poeder kan in twee verschillende concentraties in twee verschillende volumes worden toegediend (zie rubriek 4.2):

1. Het poeder kan worden toegediend als verdunde oplossing voor infusie (**10 mg/ml**) met een volume van 250 ml via STANDAARDINFUSIE
- OF
2. Het poeder kan worden toegediend als geconcentreerde oplossing voor infusie (**50 mg/ml**) met een volume van 50 ml via een PERFUSOR-/MOTORPOMP. Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van deze hogere concentratie. Deze hogere concentratie mag alleen als infusie worden toegediend in een grote ader of via een centrale katheter met perfusorpom (zie rubriek 4.4).

### I. GEBRUIKSINSTRUCTIES voor een verdunde oplossing voor infusie (**10 mg/ml**) toegediend via STANDAARDINFUSIE:

<i>Presentatie</i>	<i>Volume toe te voegen verdunner</i>	<i>Eindconcentratie van gereconstitueerde/verdunde oplossing</i>	<i>Eindvolume van gereconstitueerde/verdunde oplossing</i>	<i>Toediening</i>
2500 mg Esmolol-poeder	<b>Stap 1</b> Reconstitueer een flacon met 50 ml van een van onderstaande oplossingen. <b>Stap 2</b> Verdun de gereconstitueerde inhoud van de flacon (50 ml) onmiddellijk tot 250 ml met een van onderstaande oplossingen.	<b>10 mg/ml</b>	250 ml	Standaardinfusie met een volume van 250 ml

### II. GEBRUIKSINSTRUCTIES voor een geconcentreerde oplossing voor infusie (**50 mg/ml**) toegediend via een PERFUSOR-/MOTORPOMP:

<i>Presentatie</i>	<i>Volume van toe te voegen verdunner</i>	<i>Eindconcentratie van gereconstitueerde oplossing</i>	<i>Eindvolume van gereconstitueerde oplossing</i>	<i>Toediening</i>
2500 mg Esmolol-	Reconstitueer een flacon	<b>50 mg/ml</b>	50 ml	Gebruik een perfusor-



poeder	met 50 ml van een van onderstaande oplossingen.  Geen verdere verdunning noodzakelijk.			/motorpomp voor spuiten van 50 ml
--------	----------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-----------------------------------

**Geschikte oplossingen voor reconstitutie en verdunning zijn:**

NaCl 9 mg/ml (0,9%) oplossing  
 Glucose 50 mg / ml (5%) oplossing  
 Glucose 50 mg / ml (5%) in Ringer oplossing  
 Glucose 50 mg / ml (5%) in NaCl 9 mg / ml (0,9%) oplossing  
 Glucose 50 mg / ml (5%) in Ringer-lactaatoplossing  
 Ringer-lactaatoplossing

Verdunningen voor de uiteindelijke oplossing voor infusie zijn veelgebruikte, intraveneus toegediende vloeistoffen, verpakt zowel in glazen als in PVC-flessen.

Het witte tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder zal na reconstitutie volledig oplossen. Zachtjes mengen tot een heldere oplossing wordt verkregen. Gereconstitueerde oplossingen dienen visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en verkleuring. Enkel een heldere en kleurloze oplossing mag gebruikt worden.

Het geopende, gereconstitueerde en verdunde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit een microbiologisch oogpunt **moet het product onmiddellijk gebruikt worden**. Indien dit niet gebeurt, is de gebruiker verantwoordelijk voor het gebruik en de toediening. Normaliter is de gebruikstermijn niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij het openen, reconstitueren/verdunden gebeurde onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Alle ongebruikte oplossingen en verpakkingen moeten worden verwijderd conform de lokale vereisten.

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

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH  
 Wintergasse 85/1B  
 A-3002 Purkersdorf  
 Oostenrijk

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

RVG: 106226

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 2010  
 Datum van hernieuwing van de vergunning: 1 februari 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8: 2 maart 2018