

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esmolol Hikma 10 mg /ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Injektionslösung enthält 10 mg Esmololhydrochlorid, entsprechend 8,9 mg Esmolol.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 100 mg Esmololhydrochlorid, entsprechend 89 mg Esmolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Die Lösung hat einen pH Wert zwischen 4,5 und 5,5 und eine Osmolalität von etwa 113 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Supraventrikuläre Tachykardie (außer bei Präexzitationssyndromen) oder nicht kompensatorische Sinustachykardie

Esmolol Hikma ist indiziert, wenn eine schnelle Kontrolle einer erhöhten Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern perioperativ, postoperativ oder unter anderen Bedingungen erwünscht ist und eine kurzdauernde Kontrolle der Kammerfrequenz mit einer kurzwirksamen Substanz angebracht ist.

Esmolol Hikma kann ebenfalls bei nicht kompensatorischer Sinustachykardie gegeben werden, wenn nach dem Urteil des behandelnden Arztes eine besondere Behandlungsnotwendigkeit besteht.

- Tachykardie und Hypertonie in der perioperativen Phase

Behandlung von Tachykardie und Hypertonie während der Einleitung der Anästhesie und endotrachealen Intubation, während operativen Eingriffen, bei der Anästhesieausleitung sowie in der

postoperativen Phase, wenn nach dem Urteil des behandelnden Arztes solch eine besondere Behandlung indiziert ist.

Esmolol Hikma ist nicht indiziert für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

Esmolol Hikma eignet sich nicht zur Behandlung von chronischen Erkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Esmolol Hikma 10 mg/ml Injektionslösung ist eine gebrauchsfertige Lösung zur intravenösen Anwendung.

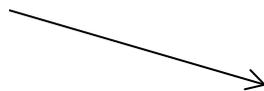
Diese Darreichungsform wird zur Verabreichung einer geeigneten Esmolol Hikma Einleitungs- bzw. Bolusdosis mittels manueller Spritze verwendet.

Supraventrikuläre Tachyarrhythmie (außer bei Präexzitationssyndromen) oder Nichtkompensatorische Sinustachykardie

Bei supraventrikulärer Tachyarrhythmie muss die Esmolol Hikma-Dosis individuell titriert werden, wie in dem nachfolgenden Flussdiagramm dargestellt.

Übersicht über Einleitung und Erhaltung der Behandlung

Infusion einer Einleitungs-dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über eine Minute, DANACH Infusion einer Erhaltungsdosis von 50 Mikrogramm/kg/Minute über 4 Minuten

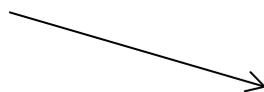


Ansprechen

Aufrechterhalten der Infusion bei 50 Mikrogramm/kg/Minute

Unzureichendes Ansprechen innerhalb von 5 Minuten

Die Dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über 1 Minute wiederholen. Die Erhaltungsdosis auf 100 Mikrogramm/kg/Minute über 4 Minuten steigern



Ansprechen

Aufrechterhalten der Infusion bei 100 Mikrogramm/kg/Minute

Unzureichendes Ansprechen innerhalb von 5 Minuten

Die Dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über 1 Minute wiederholen.

Die Erhaltungsdosis auf 150 Mikrogramm/kg/Minute über 4 Minuten steigern



Ansprechen

Aufrechterhalten der Infusion bei 150 Mikrogramm/kg/Minute

Unzureichendes Ansprechen

Die Dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über 1 Minute wiederholen. Die Erhaltungsdosis auf 200 Mikrogramm/kg/Minute steigern und beibehalten.

Einleitungsdosis

Je nach hämodynamischer Reaktion (Herzfrequenz, Blutdruck) kann eine Anpassung der Einleitungsdosis erforderlich sein.

Erhaltungsdosis

Bei einer kontinuierlichen und progressiven Dosierung liegt eine wirksame Erhaltungsdosis zwischen 50 und 200 Mikrogramm/kg/Minute. Dosen von 25 Mikrogramm/kg/Minute können verwendet werden.

Je nach gewünschter hämodynamischer Reaktion kann eine Anpassung der Erhaltungsdosis erforderlich sein.

Die Verabreichung von Dosen über 200 Mikrogramm/kg/Minute verstärkt die Wirkung zum Senken der Herzfrequenz nur geringfügig, und die Häufigkeit von Nebenwirkungen nimmt zu.

Tabelle 1 und 2 enthalten Angaben zu der jeweiligen Einleitungsdosis und Erhaltungsdosis von Esmolol Hikma in Abhängigkeit vom Patientengewicht.

Tabelle 1: Erforderliches Volumen von Esmolol Hikma 10 mg/ml für eine EINLEITUNGSDOSIS von 500 µg/kg/Minute

	Gewicht des Patienten (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Volumen (ml)	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

Tabelle 2: Erforderliches Volumen von Esmolol Hikma 10 mg/ml für eine ERHALTUNGSDOSIS bei Infusionsraten zwischen 12,5 und 300 µg/kg/Minute

Gewicht des Patienten (kg)	Dosisrate für die Infusion						
	12.5 µg/kg/min	25 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	300 µg/kg/min
	Erforderliche Menge zum Erreichen der Dosisrate pro Stunde (ml/h)						
40	3 ml/h	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	36 ml/h	48 ml/h	72 ml/h
50	3,75 ml/h	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	45 ml/h	60 ml/h	90 ml/h
60	4,5 ml/h	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	54 ml/h	72 ml/h	108 ml/h
70	5,25 ml/h	10.5 ml/h	21 ml/h	42 ml/h	63 ml/h	84 ml/h	126 ml/h
80	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	48 ml/h	72 ml/h	96 ml/h	144 ml/h
90	6,75 ml/h	13,5 ml/h	27 ml/h	54 ml/h	81 ml/h	108 ml/h	162 ml/h
100	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	60 ml/h	90 ml/h	120 ml/h	180 ml/h
110	8,25 ml/h	16.5 ml/h	33 ml/h	66 ml/h	99 ml/h	132 ml/h	198 ml/h
120	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	72 ml/h	108 ml/h	144 ml/h	216 ml/h

1 ml Esmolol Hikma entspricht 10 mg Esmolol.

Sobald die gewünschte Herzfrequenz oder der gewünschte Sicherheitsendpunkt (z. B. Blutdrucksenkung) erreicht wird, die Einleitungs-dosis stoppen und die Erhaltungsdosis schrittweise von 50 Mikrogramm/kg/Minute auf 25 Mikrogramm/kg/Minute oder weniger reduzieren. Gegebenenfalls kann das Intervall zwischen den Titrationstufen von 5 auf 10 Minuten gesteigert werden.

Perioperative Tachykardie und Hypertonie

Bei der Behandlung von Tachykardie und/oder Hypertonie unter perioperativen Bedingungen können folgende Dosierungsschemata angewendet werden:

Bei der intraoperativen Behandlung – während der Anästhesie, wenn eine sofortige Kontrolle erforderlich ist,

- wird über 15 bis 30 Sekunden eine Bolusinjektion von 80 mg verabreicht, gefolgt von einer Infusion von 150 Mikrogramm/kg/Minute. Die Infusionsrate bei Bedarf bis auf 300 Mikrogramm/kg/Minute titrieren. In Tabelle 2 ist das Infusionsvolumen in Abhängigkeit vom Patientengewicht angegeben.

Nach dem Erwachen aus der Narkose

- eine Dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über 4 Minuten infundieren, gefolgt von einer Infusion von 300 Mikrogramm/kg/Minute. In Tabelle 2 ist das Infusionsvolumen in Abhängigkeit vom Patientengewicht angegeben.

In postoperativen Situationen – sofern Zeit für die Titration bleibt

- vor jeder Titrationsstufe wird über 1 Minute eine Einleitungs-dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute verabreicht, um einen raschen Wirkungseintritt zu erreichen. Titrationsstufen von 50, 100, 150, 200, 250 und 300 Mikrogramm/kg/Minute über einen Zeitraum von 4 Minuten verabreichen, bis der gewünschte Therapieeffekt eintritt. In Tabelle 2 ist das Infusionsvolumen in Abhängigkeit vom Patientengewicht angegeben.

Empfohlene Maximaldosen:

- Für eine adäquate Blutdruckkontrolle können höhere Dosen (250 – 300 Mikrogramm/kg/Minute) erforderlich sein. Die Sicherheit von Dosen über 300 Mikrogramm/kg/Minute wurde nicht ausreichend untersucht.

Potenzielle Effekte bei der Dosierung

Wenn Nebenwirkungen auftreten, kann die Gabe von Esmolol Hikma reduziert oder abgebrochen werden. Pharmakologische Nebenwirkungen sollten innerhalb von 30 Minuten abklingen.

Beim Auftreten lokaler Reizungen an der Infusionsstelle ist eine andere Infusionsstelle zu wählen. Dabei vorsichtig vorgehen, um eine Extravasation zu vermeiden.

Die Verabreichung von Esmolol Hikma über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden wurde nicht hinreichend untersucht. Infusionen über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden dürfen nur mit Vorsicht durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, die Infusion schrittweise zu beenden, um das Risiko von rasch wieder auftretender Tachykardie und Hypertonie (Rebound- Phänomen) zu vermeiden. Da wie bei allen Beta-Blockern Entzugssymptome nicht ausgeschlossen werden können, ist bei abruptem Beenden der Esmolol Hikma-Verabreichung bei Patienten mit Koronararterienerkrankungen Vorsicht geboten.

Umstellung der Esmolol Hikma-Therapie auf alternative Arzneimittel

Sobald eine ausreichende Kontrolle der Herzfrequenz erreicht worden ist und die Patienten klinisch

stabil sind, kann auf alternative Arzneimittel (z. B. Antiarrhythmika oder Calciumantagonisten) umgestellt werden.

Dosisreduktion:

Wenn von Esmolol Hikma auf alternative Arzneimittel umgestellt wird, muss sich der Arzt mit der Fachinformation des ausgewählten Alternativarzneimittels vertraut machen und die Dosierung von Esmolol Hikma folgendermaßen herabsetzen:

- Innerhalb der ersten Stunde nach der ersten Gabe des Alternativarzneimittels die Infusionsrate von Esmolol Hikma um die Hälfte (50 %) reduzieren.
- Nach Verabreichung der zweiten Dosis des Alternativarzneimittels überprüfen, wie der Patient auf das Arzneimittel anspricht. Falls eine zufriedenstellende Kontrolle während der ersten Stunde aufrechterhalten wurde, die Infusion von Esmolol Hikma beenden.

Weitere Hinweise zur Dosierung

Sobald die gewünschte therapeutische Wirkung oder der gewünschte Sicherheitsendpunkt (z. B. Blutdrucksenkung) erreicht ist, die Einleitungs-dosis stoppen und die Dosis schrittweise auf 12,5 bis 25 Mikrogramm/kg/Minute herabsetzen.

Außerdem kann bei Bedarf das Intervall zwischen den Titrationsstufen von 5 auf 10 Minuten gesteigert werden.

Die Gabe von Esmolol Hikma beenden, wenn die Sicherheitsgrenze der Herzfrequenz oder des Blutdrucks rasch erreicht bzw. überschritten wird. Nachdem Herzfrequenz bzw Blutdruck auf ein akzeptables Niveau zurückgekehrt sind, ohne Einleitungs-dosis mit einer niedrigeren Dosis fortfahren.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere Patienten mit Vorsicht behandeln und mit einer niedrigeren Dosis beginnen.

Es wurden keine speziellen Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Die Auswertung der Daten von 252 Patienten über 65 Jahren lässt aber darauf schließen, dass es im Hinblick auf die pharmakodynamische Wirkung keine Unterschiede im Vergleich zu den Daten von Patienten unter 65 Jahren gibt.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten, wenn Esmolol Hikma als Infusion gegeben

wird, da der Säuremetabolit von Esmolol Hikma unverändert über die Nieren ausgeschieden wird. Die Ausscheidung des Säuremetaboliten ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deutlich vermindert mit einer im Vergleich zum Normalwert etwa zehnfach erhöhten Eliminationshalbwertszeit, und die Plasmaspiegel sind deutlich erhöht.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Leberinsuffizienz sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, da die Esterasen in den Erythrozyten eine wesentliche Rolle im Esmolol Hikma- Stoffwechsel spielen.

Kinder und Jugendliche

Über die Sicherheit und Wirksamkeit von Esmolol Hikma bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren liegen keine Daten vor. Daher ist Esmolol Hikma nicht indiziert für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.1). Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Beta-Blocker (Kreuzallergien mit Beta-Blockern sind möglich) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Sinusbradykardie (Herzfrequenz weniger als 50 Schläge/Minute)
- Sinusknotensyndrom, schwere Störungen der AV-Knotenleitung (ohne Herzschrittmacher), AV-Block zweiten oder dritten Grades
- Kardiogener Schock
- Schwere Hypotonie
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Gleichzeitige oder kürzlich erfolgte intravenöse Verabreichung von Verapamil. Esmolol Hikma darf erst 48 Stunden nach Absetzen von Verapamil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5)
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Pulmonale Hypertonie
- Akuter Asthmaanfall
- Metabolische Azidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Es wird empfohlen, bei allen Patienten, die mit Esmolol Hikma behandelt werden, den Blutdruck und

die Herzfrequenz (EKG) kontinuierlich zu überwachen.

Bei Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien darf Esmolol Hikma zur Kontrolle der ventrikulären Funktion nur mit Vorsicht angewendet werden, wenn die Patienten hämodynamisch instabil sind oder andere Arzneimittel einnehmen, die einen oder alle der folgenden Parameter herabsetzen: Peripherer Widerstand, Myokardfüllung, myokardiale Kontraktilität oder elektrische Reizübertragung im Myokard. Trotz des raschen Eintritts und Abklingens der Wirkung von Esmolol Hikma können schwere Reaktionen auftreten, wie zum Beispiel Bewusstseinsverlust, kardiogener Schock, Herzstillstand. Es wurden mehrere Todesfälle im Zusammenhang mit komplexen klinischen Zuständen berichtet, bei denen Esmolol Hikma vermutlich zur Kontrolle der Kammerfrequenz verabreicht wurde.

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Hypotonie, die zwar dosisabhängig ist, aber bei jeder Dosis auftreten kann. Diese kann schwerwiegend sein. Bei einer hypotensiven Episode unbedingt die Infusionsrate herabsetzen oder gegebenenfalls die Infusion beenden. Eine Hypotonie ist normalerweise reversibel (innerhalb von 30 Minuten nach Absetzen von Esmolol Hikma). In einigen Fällen können zusätzliche Interventionen notwendig sein, um wieder normale Blutdruckwerte zu erreichen. Bei Patienten mit niedrigem systolischem Blutdruck ist bei der Anpassung der Dosis und während der Infusion der Erhaltungsdosis besondere Vorsicht geboten.

Bei der Anwendung von Esmolol Hikma ist es zu Bradykardie – zum Teil mit schwerer Ausprägung – und Herzstillstand gekommen. Esmolol Hikma bei Patienten mit niedriger Herzfrequenz vor der Behandlung nur mit besonderer Vorsicht und nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko- Abwägung anwenden.

Esmolol Hikma ist bei Patienten mit vorbestehender Sinusbradykardie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Dosis reduzieren oder die Verabreichung beenden, wenn die Herzfrequenz auf weniger als 50 - 55 Schläge pro Minute in Ruhe sinkt und beim Patienten typische Symptome einer Bradykardie auftreten.

Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist notwendig, um bei dekompensierter Herzinsuffizienz die Kreislauffunktion zu unterstützen. Eine Beta-Blockade birgt das potenzielle Risiko, die myokardiale Kontraktilität weiter herabzusetzen und eine noch schwerere Herzinsuffizienz auszulösen. In manchen Fällen kann eine kontinuierliche Myokarddepression mit Beta-Blockern über einen längeren Zeitraum zu Herzversagen führen.

Bei der Anwendung von Esmolol Hikma bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion ist besondere

Vorsicht geboten. Beim ersten Anzeichen oder Symptom eines bevorstehenden Herzversagens muss die Therapie mit Esmolol Hikma abgebrochen werden. Obwohl es aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit von Esmolol Hikma ausreichen kann, das Arzneimittel abzusetzen, sollte gegebenenfalls eine spezifische Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.9). Esmolol Hikma ist kontraindiziert bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen der negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit des Herzens dürfen Beta-Blocker bei Patienten mit kardialen Block ersten Grades oder anderen kardialen Reizleitungsstörungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Phäochromozytom darf Esmolol Hikma nur mit Vorsicht und nur nach vorheriger Therapie mit Alpha-Rezeptorenblockern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Esmolol Hikma zur Behandlung einer Hypertonie nach induzierter Hypothermie angewendet wird.

Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen sollten im Allgemeinen keine Beta-Blocker erhalten. Wegen seiner relativen Beta-1-Selektivität und seiner Titrierbarkeit darf Esmolol Hikma bei Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Da die Beta-1-Selektivität jedoch nicht absolut ist, sollte Esmolol Hikma sorgfältig titriert werden, um die niedrigste wirksame Dosis zu erreichen. Bei Bronchospasmen die Infusion sofort abbrechen und gegebenenfalls einen Beta-2-Agonisten verabreichen.

Wenn der Patient bereits ein Beta-2-Sympathikometikum verwendet, muss dieses gegebenenfalls neu dosiert werden.

Esmolol Hikma bei Patienten mit bekannten Atembeschwerden oder Asthma nur mit Vorsicht einsetzen.

Vorsichtsmaßnahmen

Esmolol Hikma bei Diabetes oder bei vermuteter oder tatsächlicher Hypoglykämie nur mit Vorsicht anwenden. Beta-Blocker können die prodromalen Symptome einer Hypoglykämie, wie z. B. Tachykardie, überdecken. Etwaige Benommenheit und Schweißausbrüche sollten davon unbeeinflusst bleiben. Durch gleichzeitige Gabe von Beta-Blockern und Antidiabetika kann die (blutzuckersenkende) Wirkung der Antidiabetika verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der Verwendung von Esmolol Hikma 10 mg/ml und 20 mg/ml ist es zu Reaktionen an der Infusionsstelle gekommen. Hierzu gehörten Reizungen und Entzündungen an der Infusionsstelle sowie schwerere Reaktionen wie Thrombophlebitis, Nekrose und Blasenbildung, insbesondere im Zusammenhang mit Extravasation (siehe Abschnitt 4.8). Esmolol Hikma möglichst nicht in kleine Venen oder über einen Butterfly-Katheter infundieren. Beim Auftreten lokaler Reizungen an der Infusionsstelle eine andere Infusionsstelle wählen.

Beta-Blocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina die Anzahl und Dauer von anginösen Anfällen aufgrund einer ungehinderten alpha- Rezeptoren-vermittelten Vasokonstriktion der Koronararterien erhöhen. Nicht-selektive Beta-Blocker dürfen bei diesen Patienten überhaupt nicht, und Beta-1-selektive Blocker nur mit äußerster Vorsicht verwendet werden.

Bei hypovolämischen Patienten kann Esmolol Hikma zu einer Abschwächung der Reflextachykardie führen und das Risiko eines Kreislaufkollapses erhöhen. Esmolol Hikma sollte daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Bei Patienten mit peripheren Kreislaufstörungen (Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens) Beta-Blocker nur mit äußerster Vorsicht einsetzen, da sich diese Störungen verstärken können.

Manche – vor allem intravenöse applizierte – Beta-Blocker wie Esmolol Hikma wurden mit einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels und Hyperkaliämie in Zusammenhang gebracht. Bei Patienten mit Risikofaktoren wie z. B. Nierenfunktionsstörungen und bei Hämodialyse-Patienten ist das Risiko erhöht.

Beta-Blocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen sowie den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Patienten, die Beta-Blocker verwenden, reagieren möglicherweise nicht auf die üblichen Dosen Epinephrin, die zur Behandlung anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beta-Blocker können Psoriasis bzw. psoriasiforme Hautveränderung induzieren bzw. eine Psoriasis verstärken. Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollten Beta-Rezeptorenblocker nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Beta-Blocker wie Propranolol und Metoprolol können bestimmte klinische Anzeichen einer Hyperthyreose (wie z. B. Tachykardie) überdecken. Patienten, bei denen die Gefahr einer Thyreotoxikose besteht oder vermutet wird, müssen engmaschig überwacht werden, da ein abruptes Absetzen von Beta-Blockern bei diesen Patienten eine thyreotoxische Krise auslösen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Die Anwendung des Arzneimittels Esmolol Hikma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Anwendung von Esmolol Hikma mit anderen Antihypertonika oder anderen Arzneimitteln, die Hypotonie oder Bradykardie verursachen können, ist erhöhte Vorsicht geboten: Die Wirkungen von Esmolol Hikma können gesteigert bzw. die Nebenwirkungen einer Hypotonie oder Bradykardie verstärkt werden.

Calciumantagonisten wie Verapamil und – in geringerem Ausmaß – Diltiazem wirken sich negativ auf die Kontraktilität und AV-Überleitung aus. Diese Kombination nicht bei Patienten mit Reizleitungsstörungen anwenden. Esmolol Hikma erst 48 Stunden nach Absetzen von Verapamil verabreichen (siehe Abschnitt 4.3).

Calciumantagonisten, die zur Stoffklasse der Dihydropyridine gehören (z. B. Nifedipin), können zu einem erhöhten Hypotonie-Risiko führen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Calciumantagonisten behandelt werden, kann eine Behandlung mit Beta-Blockern zu Herzversagen führen. Es wird empfohlen, Esmolol Hikma vorsichtig zu titrieren und die Hämodynamik sorgfältig zu überwachen.

Die gleichzeitige Gabe von Esmolol Hikma und Antiarrhythmika der Klasse I (z. B. Disopyramid, Chinidin) und Amiodaron kann die Wirkung auf die atriale Überleitungszeit verstärken und negativ inotrope Wirkungen hervorrufen.

Die gleichzeitige Gabe von Esmolol Hikma und Insulin oder oralen Antidiabetika kann die blutzuckersenkende Wirkung verstärken (vor allem nicht-selektive Beta-Blocker). Eine Beta-adrenerge Blockade kann die Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie) überdecken, sonstige Manifestationen wie Benommenheit und Schweißausbrüche jedoch möglicherweise nicht.

Anästhetika: Wenn der Volumenstatus des Patienten unklar ist oder gleichzeitig blutdrucksenkende Medikamente verwendet werden, kann es zu einer Abschwächung der ReflEXTACHYKARDIE und einem

erhöhten Hypotonie-Risiko kommen. Eine Fortsetzung der Beta-Blockade reduziert das Risiko von Herzrhythmusstörungen während der Narkoseeinleitung und Intubation. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient zusätzlich zu Esmolol Hikma einen Beta-Blocker erhält. Die blutdrucksenkende Wirkung von Inhalationsanästhetika kann durch Esmolol Hikma verstärkt werden. Die Dosierung der Medikation sollte dann angepasst werden, um die gewünschte Hämodynamik aufrechtzuerhalten.

Die Kombination von Esmolol Hikma mit Ganglienblockern kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken.

NSAIDs können die blutdrucksenkenden Wirkungen von Beta-Blockern verringern.

Bei gleichzeitiger Verwendung von Floctafenin oder Amisulprid und Beta-Blockern ist besondere Vorsicht erforderlich.

Die gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva (wie z. B. Imipramin und Amitriptylin), Barbituraten oder Phenothiazinen (wie z. B. Chlorpromazin) sowie anderen Antipsychotika (wie z. B. Clozapin) kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Die Dosierung von Esmolol Hikma sollte unbedingt verringert werden, um eine unerwartete Hypotonie zu verhindern.

Patienten, bei denen das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion besteht, reagieren unter Einsatz von Beta-Blockern möglicherweise noch stärker auf Allergenexposition (zufällige, diagnostische oder therapeutische). Patienten, die Beta-Blocker anwenden, reagieren möglicherweise nicht auf die Dosen Epinephrin, die üblicherweise zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Beta-Sympathomimetika muss mit antagonistischen Effekten gerechnet werden. Eventuell muss die Dosierung der Medikation je nach Ansprechen des Patienten angepasst oder die Verabreichung alternativer Therapeutika erwogen werden.

Katecholamin-depletierende Arzneimittel, z. B. Reserpin, können eine additive Wirkung haben, wenn sie zusammen mit Beta-Blockern verabreicht werden. Patienten, die gleichzeitig mit Esmolol Hikma und einem Katecholamin-Depletor behandelt werden, sollten deshalb unbedingt engmaschig auf Anzeichen einer Hypotonie oder einer ausgeprägten Bradykardie, die zu Schwindel, Synkopen oder orthostatischer Hypotonie führen können, überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beta-Blockern mit Moxonidin oder Alpha-2-Antagonisten (wie z.

B. Clonidin) ist das Risiko einer Rebound- Hypertonie nach Absetzen des Arzneimittels erhöht. Wenn Clonidin oder Moxonidin in Kombination mit einem Beta-Blocker angewendet werden und beide Behandlungen abgebrochen werden müssen, sollte immer zuerst der Beta-Blocker und dann ein paar Tage später Clonidin oder Moxonidin abgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Beta-Blockern und Ergot-Derivaten kann zu schwerer peripherer Vasokonstriktion und Hypertonie führen.

Ergebnisse einer Interaktionsstudie zwischen Esmolol Hikma und Warfarin zeigten, dass die gleichzeitige Gabe von Esmolol Hikma und Warfarin die Warfarin-Plasmaspiegel nicht verändert. Die Esmolol Hikma-Konzentration war jedoch bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin höher.

Bei gleichzeitiger intravenöser Anwendung von Digoxin und Esmolol Hikma bei gesunden freiwilligen Testpersonen stiegen die Digoxin-Blutspiegel zu einigen Untersuchungszeitpunkten um 10 - 20 % an. Die Kombination aus Digitalisglykosiden und Esmolol Hikma kann die AV-Überleitungszeit verlängern. Digoxin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Esmolol Hikma.

Bei der Untersuchung der Wechselwirkung zwischen intravenösem Morphin und Esmolol Hikma bei gesunden Probanden wurden keine Auswirkungen auf die Morphinkonzentration im Blut beobachtet. In Anwesenheit von Morphin waren die Blutspiegel im Steady-State für Esmolol Hikma um 46 % erhöht, die anderen pharmakokinetischen Parameter blieben jedoch unverändert.

Die Wirkung von Esmolol Hikma auf die Dauer einer durch Suxamethoniumchlorid oder Mivacurium induzierten neuromuskulären Blockade wurde an Patienten untersucht, die sich chirurgischen Eingriffen unterzogen. Esmolol Hikma hatte keinen Einfluss auf die Induktion der neuromuskulären Blockade durch Suxamethoniumchlorid, aber die Dauer der neuromuskulären Blockade wurde von 5 Minuten auf 8 Minuten verlängert. Bei Mivacurium hatte Esmolol Hikma eine mäßig verlängernde Wirkung auf die klinische Dauer (18,6 %) und den Recovery-Index (6,7 %).

Obwohl die in Studien mit Warfarin, Digoxin, Morphin, Suxamethoniumchlorid oder Mivacurium beobachteten Wechselwirkungen nicht von großer klinischer Bedeutung sind, darf Esmolol Hikma nur mit Vorsicht bei Patienten titriert werden, die gleichzeitig mit Warfarin, Digoxin, Morphin, Suxamethoniumchlorid oder Mivacurium behandelt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Esmololhydrochlorid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Esmololhydrochlorid **während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.**

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung in einer späten Phase der Schwangerschaft sind Nebenwirkungen auf den Fötus oder das Neugeborene (insbesondere Hypoglykämie, Hypotonie und Bradykardie) zu berücksichtigen.

Falls eine Behandlung mit Esmolol Hikma notwendig ist, sind der uteroplazentare Blutfluss und das fetale Wachstum zu überwachen. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

Esmololhydrochlorid ist während der Stillzeit nicht anzuwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Esmololhydrochlorid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Über die Wirkung von Esmolol auf die Fertilität des Menschen gibt es keine Daten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Im Falle von Nebenwirkungen kann die Gabe von Esmolol Hikma reduziert oder abgebrochen werden.

Die meisten Nebenwirkungen waren nur leicht ausgeprägt und vorübergehender Natur. Besonders häufig wird eine Hypotonie nach Anwendung von Esmolol Hikma beobachtet. Die folgenden Nebenwirkungen sind nach der MedDRA- Klassifizierung (System Organ Class, SOC) und ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen	Häufigkeit				
	sehr häufig	häufig	gelegentlich	sehr selten	nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			Hyperkaliämie, Metabolische Azidose
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Angstzustände	Gedankenstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Somnolence, Kopfschmerzen, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen, Verwirrheitszustand, Unruhe	Synkopen, Krämpfe, Sprach-/Sprechstörungen		
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Herzerkrankungen			Bradykardie, Atrioventrikuläre Block, Erhöhter Pulmonalarteriendruck, Herzversagen, Ventrikuläre Extrasystolen,	Sinusal arrest Asystolie	Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus, Koronarer Arterien spasmus, Herzstillstand

Systemorganklassen	Häufigkeit				
	sehr häufig	häufig	gelegentlich	sehr selten	nicht bekannt
			Nodaler Rhythmus, Angina pectoris		nd
Gefäßerkrankungen	Hypotonie		Periphere Ischämie Blässe, Hitzegefühl (Flushing)	Thrombophlebitis ²	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnea, Lungenödem, Bronchospasmus, Keuchende Atmung, Schwellung der Nasenschleimhäute, Rasselgeräusche, Pfeifende Atmung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen	Dysgeusie, Dyspepsie, Obstipation, Trockener Mund, Bauchschmerzen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Diaphoresese ¹		Hautverfärbung ² Erythem ²	Hautnekrose ² (als Folge der Extravasation)	Psoriasis ³ , Angioödem, Urticaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Schmerzen am Bewegungsapparat ⁴		
Erkrankungen			Harn		

Systemorganklassen	Häufigkeit				
	sehr häufig	häufig	gelegentlich	sehr selten	nicht bekannt
der Nieren und Harnwege			retention		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Infusionsstelle, Entzündliche Reaktionen an der Infusionsstelle, Verhärtungen an der Infusionsstelle,	Schüttelfrost, Pyrexie, Ödeme ² , Schmerzen ² , Brennender Schmerz an der Infusionsstelle, Ekchymose an der Infusionsstelle		Phlebitis an der Infusionsstelle, Vesicula an der Infusionsstelle, Blasenbildung ²

¹ Benommenheit und Diaphoresis stehen in Zusammenhang mit Hypotonie-Symptomen.

² In Zusammenhang mit Reaktionen an Injektions- und Infusionsstelle.

³ In einigen Situationen können Beta-Blocker als Arzneistoffklasse Psoriasis auslösen oder verschlimmern.

⁴ Einschließlich Schmerzen im Schulterblatt und Costochondritis

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gab Fälle von versehentlichen massiven Überdosierungen mit konzentrierten Esmolol Hikma-Lösungen. In einigen Fällen war der Ausgang tödlich, in anderen kam es zu dauerhaften Behinderungen. Todesfälle traten bei Einleitungsdosen von 625 mg bis 2,5 g (12,5 bis 50 mg/kg) auf.

Symptomatik

Bei einer Überdosierung können folgende Symptome auftreten: Schwere Hypotonie, Sinusbradykardie, atrioventrikulärer Block, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Herzstillstand, Bronchospasmus, respiratorische Insuffizienz, Bewusstseinsverlust bis hin zum Koma, Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Hypoglykämie und Hyperkalämie.

Behandlung

Wegen der kurzen Eliminationshalbwertszeit von Esmolol Hikma (ungefähr 9 Minuten), sollte in einem ersten Schritt die Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen werden. Wie lange es dauert, bis die Symptome einer Überdosierung abklingen, hängt von der verabreichten Esmolol Hikma-Menge ab. Dies kann länger dauern als die 30 Minuten, die nach Absetzen therapeutisch wirksamer Esmolol Hikma-Dosen beobachtet wurden. Eventuell ist eine künstliche Beatmung erforderlich. Je nachdem, welche klinischen Auswirkungen beobachtet werden, sollten auch folgende allgemeine Maßnahmen erwogen werden:

Bradykardie: Atropin oder ein anderes Anticholinergikum intravenös verabreichen. Wenn die Bradykardie nicht ausreichend behandelt werden kann, ist möglicherweise ein Herzschrittmacher erforderlich.

Bronchospasmus: Vernebelte Beta-2-Sympathomimetika verabreichen. Falls dies nicht ausreicht, können intravenöse Beta-2-Sympathomimetika oder Aminophyllin in Erwägung gezogen werden.

Symptomatische Hypotonie: Flüssigkeiten und/oder blutdrucksteigernde Arzneimittel intravenös verabreichen.

Herz-Kreislauf-Depression oder kardiogener Schock: Diuretika oder Sympathomimetika können verabreicht werden. Die Dosis der Sympathomimetika (in Abhängigkeit von der Symptomatik: Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin, Isoprenalin etc.) richtet sich nach dem Therapieeffekt.

Falls eine weitere Behandlung notwendig ist, können folgende Mittel je nach klinischer Situation und Ermessen des behandelnden Arztes intravenös gegeben werden:

- Atropin
- Inotrope Mittel
- Calciumionen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, selektiv. ATC-Code: C07AB09

Esmolol Hikma ist ein Beta-selektiver (kardioselektiver) adrenerger Rezeptorenblocker. In therapeutischen Dosen hat Esmolol Hikma keine signifikante intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) oder membranstabilisierende Aktivität.

Esmololhydrochlorid, der wirksame Bestandteil von Esmolol Hikma, ist chemisch mit Beta-Blockern mit Phenoxypropanolamin-Struktur verwandt.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften hat Esmolol Hikma einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkungsdauer, wodurch die Dosis schnell angepasst werden kann.

Bei Verwendung einer geeigneten Einleitungs-dosis werden innerhalb von 5 Minuten Steady-State-Blutspiegel erreicht. Die therapeutische Wirkung wird jedoch früher erreicht als die stabile Plasmakonzentration. Die Infusionsrate kann dann angepasst werden, um die gewünschte pharmakologische Wirkung zu erzielen.

Esmolol Hikma zeigt die typischen hämodynamischen und elektrophysiologischen Wirkungen von Beta-Blockern:

- Verminderung der Herzfrequenz bei Ruhe und Belastung
- Abschwächung der Isoprenalin-induzierten Steigerung der Herzfrequenz
- Verlängerung der Sinusknoten-Erholungszeit
- Verzögerung der AV-Überleitung
- Verlängerung des AV-Intervalls während des normalen Sinusrhythmus und während der Vorhofstimulierung ohne Leitungsverzögerung im His-Purkinje- System
- Verlängerung der PQ-Zeit, Induktion eines AV-Blocks II. Grades
- Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode von Atrien und Ventrikeln
- Negativ inotrope Wirkung und verminderte Auswurf-fraktion
- Blutdruckabfall.

Kinder und Jugendliche

An 26 Kindern im Alter von 2 bis 16 Jahren mit supraventrikulärer Tachykardie (SVT) wurde eine nicht-kontrollierte Studie zur Pharmakokinetik/Wirksamkeit durchgeführt. Zunächst wurde eine Einleitungs-dosis von 1.000 Mikrogramm/kg Esmolol Hikma verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion von 300 Mikrogramm/kg/Minute. Die SVT wurde bei 65 % der Patienten innerhalb von 5 Minuten nach Beginn der Anwendung von Esmolol Hikma beendet.

In einer randomisierten, aber unkontrollierten Dosisvergleichsstudie wurde die Wirksamkeit an 116 Kindern im Alter von 1 Woche bis 7 Jahren bestimmt, die nach Operation einer Aortenisthmusstenose an Hypertonie litten. Den Patienten wurden zunächst entweder 125 Mikrogramm/kg, 250 Mikrogramm/kg oder 500 Mikrogramm/kg infundiert, gefolgt von einer Dauerinfusion von 125 Mikrogramm/kg/Minute, 250 Mikrogramm/kg/Minute bzw. 500 Mikrogramm/kg/Minute. Es gab zwischen den drei verschiedenen Dosisgruppen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die blutdrucksenkende Wirkung. 54 % der Patienten insgesamt benötigten außer Esmolol Hikma weitere Arzneimittel, um eine zufriedenstellende Blutdruckkontrolle zu erreichen. In dieser Hinsicht gab es keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Dosisgruppen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Kinetik von Esmololhydrochlorid ist bei gesunden Erwachsenen linear, die Plasmakonzentration verhält sich proportional zur Dosis. Wenn keine Einleitungs-dosis verwendet wird, werden bei Dosen von 50 bis 300 Mikrogramm/kg pro Minute innerhalb von 30 Minuten Steady-State-Blutspiegel erreicht.

Verteilung

Die Verteilungshalbwertszeit von Esmololhydrochlorid ist mit ca. 2 Minuten sehr kurz. Das Verteilungsvolumen beträgt 3,4 l/kg. Esmololhydrochlorid wird zu 55 % an Humanplasmaproteine gebunden, wohingegen die Bindung des Säuremetaboliten nur bei 10 % liegt.

Biotransformation

Der Stoffwechsel von Esmololhydrochlorid ist unabhängig von der Dosis im Bereich zwischen 50 und 300 Mikrogramm/kg/Minute.

Esmololhydrochlorid wird durch Esterasen zu einem Säuremetaboliten (ASL-8123) und Methanol abgebaut. Dies geschieht mittels Hydrolyse der Estergruppe durch Esterasen in den Erythrozyten.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Eliminationshalbwertszeit ungefähr 9 Minuten. Die Gesamt-Clearance beträgt 285 ml/kg/Minute; sie hängt nicht vom Blutkreislauf der Leber oder eines anderen Organs ab. Esmololhydrochlorid wird über die Nieren ausgeschieden – teilweise unverändert (weniger als 2 % der verabreichten Menge) und teilweise als Säuremetabolit, der eine geringe (weniger als 0,1 % Esmololhydrochlorid) Beta-blockierende Wirkung besitzt. Der Säuremetabolit wird mit dem Harn ausgeschieden und hat eine Halbwertszeit von ungefähr 3,7 Stunden.

Kinder und Jugendliche

An 22 pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 16 Jahren wurde eine pharmakokinetische Studie durchgeführt. Zunächst wurde eine Einleitungs-dosis von 1.000 Mikrogramm/kg Esmololhydrochlorid verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion von 300 Mikrogramm/kg/Minute. Die beobachtete mittlere Gesamtkörper- Clearance betrug 119 ml/kg/Minute, das mittlere Verteilungsvolumen 283 ml/kg, und die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit 6,9 Minuten. Dies deutet darauf hin, dass die Kinetik von Esmololhydrochlorid bei Kindern ähnlich ist wie bei Erwachsenen. Es wurde jedoch eine hohe interindividuelle Variabilität beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet. Beim Kaninchen wurde eine embryotoxische Wirkung beobachtet (erhöhte fetale Resorption), die vermutlich von Esmololhydrochlorid verursacht wurde. Diese Wirkung wurde bei Dosen beobachtet, die mindestens 10 Mal höher waren als die therapeutische Dosis. Es wurden keine Studien zur Wirkung von Esmololhydrochlorid auf die Fruchtbarkeit und zu peri- und postnatalen Wirkungen durchgeführt. Esmololhydrochlorid hat sich in mehreren *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen als nicht mutagen herausgestellt.

Die Sicherheit von Esmololhydrochlorid wurde nicht in Langzeitstudien untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat

Eisessig

Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln oder Natriumbicarbonat-Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Das Arzneimittel ist nach Anbruch 24 Stunden bei 2°C bis 8°C physiochemisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel unmittelbar zu verwenden. Wird es nicht umgehend verabreicht, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung nach dem Öffnen bis zur Anwendung verantwortlich. Im Regelfall darf dann ein Zeitraum von 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschritten werden, es sei denn, das Behältnis wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen geöffnet.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Typ I Braunglas-Durchstechflasche mit Bromobutyl-Gummi-Stopfen.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Den Kontakt mit Alkali vermeiden.

Die Lösung muss vor der Verwendung visuell auf Ausflockungen und Verfärbungen geprüft werden.

Nur klare und farblose oder leicht gefärbte Lösungen dürfen verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6, n° 8, 8A – 8B
Fervença
2705 – 906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:

Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137441

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2017

Verlängerung der Zulassung: 11. Mai. 2021

10. STAND DER INFORMATION

10/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig