

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esmocard 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 10 ml viala raztopine za injiciranje vsebuje 100 mg esmololijevega klorida.

1 ml vodne raztopine vsebuje 10 mg esmololijevega klorida (10 mg/ml).

Pomožne snovi z znanim učinkom: to zdravilo vsebuje približno 0,34 mmol (ali 7,88 mg) natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna.

Raztopina ima pH med 4,5 in 5,5 in osmolarnost približno 140 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esmocard 10 mg/ml je indiciran za zdravljenje supraventrikularne tahikardije (razen za pre-eksitacijske sindrome) in za hitri nadzor ventrikularnega ritma pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali atrijsko undulacijo v perioperativnih, pooperativnih ali drugih pogojih, kjer je zaželen kratkotrajen nadzor ventrikularnega ritma z zdravilom kratkotrajnega delovanja.

Esmocard 10 mg/ml je indiciran tudi za tahikardijo in hipertenzijo v perioperativnem obdobju ter nekompenzirano sinusno tahikardijo, ko je po presoji zdravnika zaradi hitrega srčnega utripa potrebno posebno posredovanje.

Zdravilo Esmocard 10 mg/ml ni indicirano za uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.2).

Esmocard 10 mg/ml ni namenjen uporabi pri kroničnih težavah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Esmocard 10 mg/ml raztopina za injiciranje v 10-mililitrski viali je bistra raztopina za neposredno intravensko uporabo. Koncentracija zdravila je 10 mg/ml esmololijevega klorida.

Odmerjanje

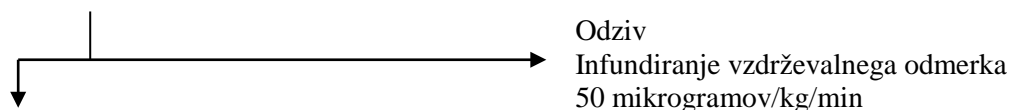
SUPRAVENTRIKULARNA TAHIARITMIJA

Odmerek Esmocard 10 mg/ml morate odmeriti za vsakega bolnika posebej. Potreben je začetni odmerek, ki mu sledi vzdrževalno odmerjanje.

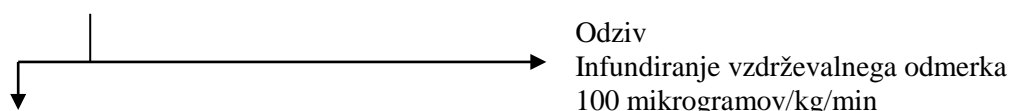
Učinkovit odmerek Esmocard 10 mg/ml je v razponu od 50 do 200 mikrogramov/kg/min, čeprav so uporabili tudi višje odmerke - 300 mikrogramov/kg/min. Pri redkih bolnikih je bil učinkovit povprečen odmerek 25 mikrogramov/kg/min.

Shema začetnega in vzdrževalnega zdravljenja

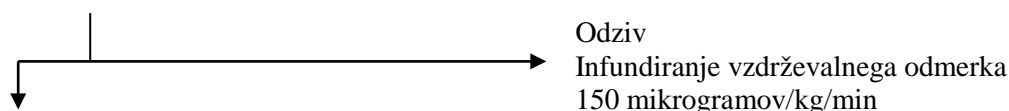
Infundiranje začetnega odmerka
500 mikrogramov/kg/min v 1 minuti,
NATO 50 mikrogramov/kg/min v 4 minutah



Neustrezen odziv v 5 minutah
Ponovno infundiranje odmerka 500 mikrogramov/kg/min v 1 minuti
Infundiranje zvečanega vzdrževalnega odmerka do 100 mikrogramov/kg/min v 4 minutah



Neustrezen odziv v 5 minutah
Ponovno infundiranje odmerka 500 mikrogramov/kg/min v 1 minuti
Infundiranje zvečanega vzdrževalnega odmerka do 150 mikrogramov/kg/min v 4 minutah



Neustrezen odziv
Ponovno infundiranje odmerka 500 mikrogramov/kg/min v 1 minuti
Infundiranje zvečanega vzdrževalnega odmerka do 200 mikrogramov/kg/min in njegovo vzdrževanje

Ko se približate želeni hitrosti srčnega utripa ali varni končni vrednosti (npr. znižan krvni tlak), **PRENEHAJTE** začetno infundiranje in **zmanjšajte zvečan** odmerek v vzdrževalni infuziji s 50 mikrogramov/kg/min na 25 mikrogramov/kg/min ali manj. Interval med titracijskimi koraki lahko po potrebi povečate s 5 na 10 minut.

Opomba: vzdrževalni odmerki, večji od 200 mikrogramov/kg/min, niso pokazali pomembnega izboljšanja, varnost odmerkov nad 300 mikrogramov/kg/min pa ni bila raziskovana.

Če pride do neželenega učinka, lahko odmerek Esmocard 10 mg/ml zmanjšate ali zdravljenje prekinete. Farmakološki neželeni učinki bi morali izginiti v 30 minutah.

Če se pojavi reakcija na mestu infundiranja, uporabite drugo mesto za infundiranje in pazite, da ne pride do ekstrasvazacije.

Infundiranje Esmocard 10 mg/ml, daljše od 24 ur, ni bilo temeljito ocenjeno. Infundiranje, daljše od 24 ur, lahko izvajate le s posebno previdnostjo.

Pretvorbena tabela : mikrogram/kg/min → ml/min (esmolol razredčen na koncentracijo 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
	le 1 minuta						
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

Tabela za pretvorbo: mikrogram/kg/min → ml/uro (esmolol, razredčen do jakosti 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
	samo 1 minuta						
kg	ml/uro	ml/uro	ml/uro	ml/uro	ml/uro	ml/uro	ml/uro
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

Nenadna prekinitev Esmocard 10 mg/ml pri bolnikih ni izzvala odtegnitvenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri nenadni prekinitvi zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pri kronični uporabi pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo (KAB). Vendar je pri nenadni prekinitvi infundiranja Esmocard 10 mg/ml pri bolnikih s KAB vseeno potrebna previdnost.

PERIOPERATIVNA TAHIKARDIJA IN HIPERTENZIJA

Pri perioperativni tahikardiji in hipertenziji se lahko režim odmerjanja spreminja na naslednji način:

- a) za intraoperativno uporabo – med anestezijo, kadar je potreben takojšen nadzor, je treba z bolusno injekcijo odmeriti 80 mg v 15 do 30 sekundah in nato nadaljevati infundiranje 150 mikrogramov/kg/min. Hitrost infundiranja titrirajte po potrebi do 300 mikrogramov/kg/min;
- b) med bujenjem iz anestezije je treba infundirati 500 mikrogramov/kg/min v največ štirih minutah, nato pa 300 mikrogramov/kg/min;
- c) v pooperativnem obdobju, ko je na voljo čas za titracijo, dajte polnilni odmerek 500 mikrogramov/kg/min v eni minuti pred vsakim titracijskim korakom, da dosežete hitro delovanje. Uporabite titracijske korake od 50, 100, 150, 200, 250 in 300 mikrogramov/kg/min v štirih minutah. Titriranje prekinite, ko dosežete želeni terapevtski učinek.

Zamenjava zdravljenja z Esmocard 10 mg/ml z alternativnimi zdravili

Potem ko bolniki dosežejo ustrezen nadzor hitrosti srčnega utripa in stabilno klinično stanje lahko preidemo na alternativna zdravila (kot so antiaritmiki ali zaviralci kalcijevih kanalčkov).

Zmanjšanje odmerka:

Kadar je treba Esmocard 10 mg/ml nadomestiti z alternativnimi zdravili, mora zdravnik natančno oceniti odmerjanje izbranega alternativnega zdravila in zmanjšati odmerke Esmocard 10 mg/ml kot sledi:

- 1) v prvi uri po prvem odmerku alternativnega zdravila zmanjšajte hitrost infundiranja Esmocard 10 mg/ml za polovico (50 %).
- 2) po drugem odmerku alternativnega zdravila nadzorujte odziv bolnika in če je doseženo stanje bolnika v prvi uri zadovoljivo, prekinite infundiranje Esmocard 10 mg/ml.

Dodatne informacije o odmerjanju: ko se približujete želenemu terapevtskemu učinku ali varni končni vrednosti (npr. znižan krvni tlak), izpusite začetni odmerek in zmanjšajte zvečani odmerek v infuziji na 12,5 – 25 mikrogramov/kg/min. Če je potrebno, povečajte interval med titracijskimi koraki s petih na deset minut.

Z zdravilom Esmocard 10 mg/ml je treba prekiniti, če se srčni utrip ali krvni tlak hitro približujeta ali presežeta varne vrednosti. Ko se srčni utrip ali krvni tlak vrneta na sprejemljivo raven začnite ponovno z manjšim odmerkom, brez začetnega odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Starejše bolnike je treba zdraviti previdno, začenši z manjšim odmerkom. Posebnih študij pri starejših bolnikih še niso izvedli. Vendar analiza podatkov 252 bolnikov, starih več kot 65 let, ni pokazala nobenih razlik v farmakodinamičnih učinkih v primerjavi s podatki bolnikov starih manj kot 65 let.

Bolniki z insuficienco ledvic

Kisli presnovek Esmocard 10 mg/ml se izloča skozi ledvice, zato morate biti pri bolnikih z insuficienco ledvic pri infundiranju Esmocard 10 mg/ml previdni. Izločanje kislega presnovka se pri bolnikih z boleznijo ledvic pomembno zmanjša. Razpolovna doba izločanja se poveča za približno desetkrat, koncentracije v plazmi pa so tudi bistveno zvečane.

Bolniki z insuficienco jeter

Pri insuficienci jeter niso potrebni posebni previdnostni ukrepi, ker imajo osrednjo vlogo pri presnovi Esmocard 10 mg/ml esteraze v eritrocitih.

Pediatrična populacija (mlajši kot 18 let)

Varnost in učinkovitost zdravila Esmocard 10 mg/ml pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Zato Esmocard 10 mg/ml ni indiciran za uporabo pri pediatrični populaciji (glejte poglavje 4.1).

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda sinusna bradikardija (manj kot 50 utripov na minuto),
- sindrom »bolnega sinusa«; huda motnja prevodnosti atrioventrikularnega vozla (brez spodbujevalnika); atrioventrikularni blok 2. ali 3. stopnje,
- kardiogeni šok,
- huda hipotenzija,
- napredovalo srčno popuščanje,
- sočasna ali nedavna intravenska uporaba verapamila. Zdravila Esmocard 10 mg/ml se ne sme dajati v 48 urah po prekinitvi prejemanja verapamila (glejte poglavje 4.5);
- nezdravljen feokromocitom, pljučna hipertenzija,
- akutni astmatični napad,
- metabolična acidoza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravilom Esmocard 10 mg/ml, je priporočljivo kontinuirano spremljanje krvnega tlaka in EKG. V primeru padca krvnega tlaka je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali, če je potrebno, infundiranje prekiniti.

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Esmocard 10 mg/ml za nadzor ventrikularnega odziva pri bolnikih s supraventrikularno aritmijo, ko so bolniki hemodinamsko ogroženi ali jemljejo druga zdravila, ki zmanjšujejo katero koli ali vse od naslednjega: periferni odpor, miokardno polnjenje, miokardno kontraktilnost ali širjenje električnega impulza v miokardiju. Kljub hitremu nastopu in prenehanju učinkov zdravila Esmocard 10 mg/ml se lahko pojavijo hude reakcije, vključno z izgubo zavesti, kardiogenim šokom, srčnim zastojem. Poročali so o številnih smrtnih primerih v zapletenih kliničnih stanjih, kjer se je Esmocard 10 mg/ml verjetno uporabljal za nadzor ventrikularne hitrosti.

Najpogostejši opazovani neželeni učinek je hipotenzija, ki je povezana z odmerkom, in se lahko pojavi pri katerem koli odmerku. To je lahko hudo. V primeru pojava hipotenzije je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali, če je potrebno, prekiniti. Hipotenzija je običajno reverzibilna (v 30 minutah po prekinitvi uporabe zdravila Esmocard 10 mg/ml). V nekaterih primerih so morda potrebni dodatni ukrepi za ponovno vzpostavitev krvnega tlaka. Pri bolnikih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom je potrebna previdnost med prilagajanjem odmerka in infundiranjem vzdrževalne infuzije.

Bradikardija, vključno s hudo bradikardijo in srčnim zastojem, se je pojavila pri uporabi zdravila Esmocard 10 mg/ml. Zdravilo Esmocard 10 mg/ml je treba uporabljati posebno previdno pri bolnikih z nizko srčno frekvenco pred zdravljenjem in le, če so morebitne koristi prevladale nad tveganjem.

Zdravilo Esmocard 10 mg/ml je kontraindicirano pri bolnikih s predhodno hudo sinusno bradikardijo (glejte poglavje 4.3). Če se hitrost pulza zmanjša na manj kot 50-55 utripov na minuto v mirovanju in pri bolniku pride do simptomov, povezanih z bradikardijo, je treba odmerek zmanjšati ali ustaviti dajanje zdravila.

Infundiranje je priporočljivo zaključiti postopoma zaradi tveganja za ponovno tahikardijo.

Starejše bolnike morate zdraviti previdno, začetni pa je treba z manjšim odmerkom, čeprav starejši bolniki zdravilo običajno dobro prenašajo.

Za podporo cirkulatorne funkcije pri kongestivnem srčnem popuščanju je potrebna stimulacija simpatičnega živčevja. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta predstavljajo potencialno tvegaje za nadaljnje upadanje kontraktilnosti miokarda ter poslabšanje srčnega popuščanja. Neprekinjeno zaviranje miokarda z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko sčasoma v posameznih primerih privede do srčnega popuščanja.

Pri uporabi zdravila Esmocard 10 mg/ml pri bolnikih z zmanjšano srčno funkcijo je potrebna previdnost. Ob prvih znakih ali simptomih pretečega srčnega popuščanja morate zdravljenje z Esmocard 10 mg/ml prekiniti. Čeprav prekinitve zdravljenja z Esmocard 10 mg/ml zaradi njegove kratke razpolovne dobe lahko zadostuje, morate včasih razmisliti tudi o možnosti specifičnega zdravljenja (glejte poglavje 4.9). Zdravilo Esmocard 10 mg/ml je kontraindicirano pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.3).

Zaradi negativnega učinka na čas prevodnosti je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta dajati previdno pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje ali pri drugih motnjah srčnega prevajanja (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Esmocard 10 mg/ml je treba uporabljati previdno in le po predhodni terapiji z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa pri bolnikih s feokromocitomom (glejte poglavje 4.3).

Pri uporabi zdravila Esmocard 10 mg/ml je potrebna previdnost pri zdravljenju hipertenzije, ki ji sledi inducirana hipotermija.

Bolniki z bronhospazmično boleznijo na splošno ne smejo prejemati antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Esmocard 10 mg/ml morate zaradi njegove relativne selektivnosti za receptorje beta-1 in možnosti titriranja pri bolnikih z bronhospazmičnimi boleznimi uporabljati previdno. Ker pa selektivnost za receptorje beta-1 ni absolutna, morate Esmocard 10 mg/ml, da dobite najmanjši še učinkovit odmerek, previdno titrirati. Če pride do bronhospazma, morate infundiranje takoj prekiniti in po potrebi bolniku dati agonist adrenergičnih receptorjev beta-2.

Če bolnik že prejema učinkovino, ki spodbuja receptorje beta-2, boste morda morali ponovno določiti odmerek te učinkovine.

Esmocard 10 mg/ml morate uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo v anamnezi oteženo dihanje in astmo.

Previdnostni ukrepi

Zdravilo Esmocard 10 mg/ml je treba uporabljati previdno pri diabetikih ali v primeru, da obstaja sum dejanske hipoglikemije.

Resnost hipoglikemije je manjša kot pri manj kardio selektivnih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo prodromalne simptome hipoglikemije, kot je tahikardija, vendar ne povzročijo vrtoglavice in znojenja. Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in antidiabetikov lahko poveča učinek antidiabetičnih učinkovin (znižanje glukoze v krvi) (glejte poglavje 4.5).

Infuzije koncentracij 20 mg/ml so povezane z znatnim venskim draženjem in tromboflebitisom pri živalih in človeku. Ekstravazacija 20 mg/ml lahko privede do resne lokalne reakcije in možne nekroze kože.

Po infuziji koncentracij 10 mg/ml so poročali tudi o lokalnih reakcijah. Zato se je treba izogibati infundiranja v majhne žile ali skozi kateter v obliki metuljčka.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo število in trajanje anginalnih napadov pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pectoris zaradi neovirane vazokonstrikcije koronarne arterije, posredovane z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa. Za te bolnike se ne sme uporabljati neselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, selektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta 1 pa je treba uporabljati samo z največjo previdnostjo.

Pri hipovolemičnih bolnikih lahko Esmocard 100 mg/10 ml zmanjša refleksno tahikardijo in poveča tveganje za kolaps krvnega obtoka. Zato je pri teh bolnikih treba zdravilo Esmocard 10 mg/ml uporabljati previdno.

Pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (Raynaudova bolezen ali sindrom, prekinitivne klavdikacije) je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati zelo previdno, saj lahko pride do poslabšanja teh motenj.

Nekateri antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, še posebej tisti, ki se dajejo intravensko, vključno z zdravilom Esmocard 10 mg/ml, so bili povezani s povečanjem koncentracije kalija v serumu in hiperkalemije. Tveganje se poveča pri bolnikih z dejavniki tveganja kot so okvara ledvic in tistih na hemodializi.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo občutljivost za alergene in resnost anafilaktičnih reakcij. Bolniki, ki uporabljajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, se morda ne odzivajo na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo za zdravljenje anafilaktičnih ali anafilaktoidnih reakcij (glejte poglavje 4.5).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta so bili povezani z razvojem luskavice ali psoriasiformnimi izbruhi in s poslabšanjem psoriaze. Bolnikom z osebno ali družinsko anamnezo psoriaze je treba dajati antagoniste adrenergičnih receptorjev beta šele po skrbnem upoštevanju predvidenih koristi in tveganj.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kot sta propranolol in metoprolol, lahko prikrijejo nekatere klinične znake hipertiroidizma (npr. tahikardijo). Nenadna prekinitev obstoječe terapije z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s tveganjem ali pri bolnikih pri katerih obstaja sum za razvoj tirotoksikoze, lahko povzroči tiroidno krizo. Te bolnike je treba skrbno spremljati.

Uporaba pri pediatrični populaciji (mlajši od 18 let)

Varnost in učinkovitost Esmocard 10 mg/ml pri otrocih nista bili dokazani.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in ostale oblike interakcij

Potrebna je pozornost, kadar se zdravilo Esmocard 10 mg/ml uporablja z drugimi antihipertenzivi ali drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hipotenzijo ali bradikardijo: učinki zdravila Esmocard 10 mg/ml se lahko okrepijo ali pa se lahko poslabšajo neželeni učinki hipotenzije ali bradikardije.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot je verapamil in v manjšem obsegu diltiazem, negativno vplivajo na kontraktilnost in AV prevodnost. Te kombinacije ne smete uporabljati pri bolnikih z motnjami prevajanja, zdravila Esmocard 10 mg/ml pa ne smete dajati prej kot v 48 urah po prekinitvi zdravljenja z verapamilom (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot so derivati dihidropiridina (npr. nifedipin), lahko povečajo tveganje za hipotenzijo. Pri bolnikih s srčno insuficienco, ki prejemajo zaviralce kalcijevih kanalčkov, lahko zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta vodi v srčno popuščanje. Priporočamo skrbno titriranje zdravila Esmocard 10 mg/10 ml in ustrezno nadziranje hemodinamike.

Sočasna uporaba Esmocard 10 mg/ml in antiaritmikov skupine I (kot npr. dizopiramid, kinidin) in amiodarona ima lahko učinek na čas atrijskega prevajanja in povzroči negativen inotropni učinek.

Sočasna uporaba Esmocard 10 mg/ml in insulina ali peroralnih antidiabetikov lahko okrepi učinek na znižanje sladkorja v krvi (zlasti neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta). Zaviranje adrenergičnih receptorjev beta lahko prepreči pojav znakov hipoglikemije (tahikardija), vendar pa drugih znakov kot sta vrtoglavica in znojenje ne prikrije.

Anestetiki

Kadar je bolnikov volumski status negotov ali bolnik sočasno uporablja antihipertenzive, lahko pride do zmanjšanja refleksne tahikardije in do povečanega tveganja za pojav hipotenzije. Nadaljnja uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta zmanjša tveganje za pojav aritmije med indukcijo in intubacijo. Anesteziologa morate obvestiti, če bolnik poleg Esmocard 10 mg/ml prejema tudi antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Esmocard 10 mg/ml lahko poveča hipotenzivni učinek inhalacijskih anestetikov. Morda boste morali spremeniti odmerjanje vsakega zdravila, da bi ohranili želeno hemodinamiko.

Kombinacija zdravila Esmocard 10 mg/ml z ganglijskimi zaviralci lahko ojača hipotenzivni učinek.

NSAID (nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo hipotenzivne učinke antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Posebno previdni morate biti pri sočasni uporabi floktafenina ali amisulprida ter antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Sočasna uporaba tricikličnih antidepresivov (kot npr. imipramin in amitriptilin), barbituratov in fenotiazinov (kot je klorpromazin) ter drugih antipsihotikov (kot je klozapin) lahko okrepi učinek zniževanja krvnega tlaka. Odmerjanje zdravila Esmocard 10 mg/ml je potrebno znižati, da se izognete morebitni hipotenziji.

Pri uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so lahko bolniki, pri katerih obstaja tveganje za anafilaktične reakcije, bolj odzivni na izpostavljenost alergenom (naključna, diagnostična ali terapevtska). Bolniki, ki uporabljajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, se morda ne odzivajo na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo za zdravljenje anafilaktičnih ali anafilaktoidnih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem dajanju zdravila Esmocard 10 mg/ml in simpatomimetikov z agonističnim beta adrenergičnim učinkom se lahko učinki Esmocard 10 mg/ml zmanjšajo. Morda bo treba odmerek katerega koli zdravila prilagoditi glede na odziv bolnika ali razmisliti o uporabi alternativnih terapevtskih zdravil.

Zdravila, ki izpraznijo zaloge kateholamina, npr. reserpin, imajo lahko dodaten učinek, če jih uporabljate skupaj z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Pri bolnikih, ki jih sočasno zdravite z zdravilom Esmocard 10 mg/ml in zdravilom, ki izprazni zaloge kateholamina, morate pozorno opazovati morebitne znake hipotenzije ali znatne bradikardije, ki se kažejo kot vrtoglavica, sinkopa ali posturalna hipotenzija.

Uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta z moksonidinom ali alfa-2-agonisti (npr. klonidin) poveča tveganje za ponovitev hipertenzije. Če se klonidin ali moksonidin uporabljata v kombinaciji z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta in je potrebno obe zdravljene prekiniti, najprej prekinite terapijo z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, s klonidinom ali moksonidinom pa prekinite po nekaj dneh.

Uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta z ergot derivati lahko povzroči hudo periferno vazokonstrikcijo in hipertenzijo.

Podatki o medsebojnem delovanju zdravila Esmocard 10 mg/ml in varfarina so pokazali, da sočasna uporaba zdravila Esmocard 10 mg/ml in varfarina ne spremeni koncentracije varfarina v plazmi. Vendar je bila pri sočasni uporabi z varfarinom koncentracija zdravila Esmocard 10 mg/ml dvoumno višja.

Sočasna uporaba digoksina in zdravila Esmocard 10 mg/ml intravensko je pri zdravih prostovoljcih za določen čas povečala koncentracijo digoksina v krvi za 10 do 20 %. Kombinacija glikozidov digitalisa in zdravila Esmocard 10 mg/ml lahko poveča čas AV prevajanja. Digoksin ne vpliva na farmakokinetiko zdravila Esmocard 10 mg/ml.

Študije medsebojnega delovanja morfina in zdravila Esmocard 10 mg/ml po intravenski uporabi pri zdravih osebah niso pokazale vpliva esmolola na koncentracijo morfina v krvi. Ravnovesne koncentracije zdravila Esmocard 10 mg/ml so bile v prisotnosti morfina povečane za 46 %, vendar se farmakokinetični parametri niso spremenili.

Učinek zdravila Esmocard 10 mg/ml na trajanje živčno-mišične blokade, ki jo povzroči suksametonijev klorid ali mivakurij, so preučevali pri bolnikih na operacijah. Zdravilo Esmocard 10 mg/ml ni vplivalo na nastanek nevromuskularne blokade s suksetametijskim kloridom, vendar se njeno trajanje podaljša s 5 na 8 minut. Zdravilo Esmocard 10 mg/ml je zmerno podaljšalo klinično trajanje (18,6%) in RI (recovery indeks) (6,7%) mivakurija.

Čeprav medsebojno delovanje z varfarinom, digoksinom, morfinom, suksametonijevim kloridom ali mivakurij, opaženo v študijah, nima večjega kliničnega pomena, morate zdravilo Esmocard 10 mg/ml titrirati pazljivo pri bolnikih, ki sočasno prejemajo varfarin, digoksin, morfin, suksametonijev klorid ali mivakurij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi esmololijevega klorida pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Uporaba esmololijevega klorida med nosečnostjo ni priporočljiva.

O uporabi esmololijevega klorida med nosečnostjo ni zadostnih podatkov o morebitnih škodljivih učinkih. Do zdaj ni indikacij za povečano tveganje za nastanek okvar človeškega ploda. Možno tveganje za človeka ni znano. Na podlagi farmakološkega delovanja morate v poznejšem obdobju nosečnosti upoštevati morebitne neželene učinke na plod in novorojenca (zlasti hipoglikemijo, hipotenzijo in bradikardijo).

Če je zdravljenje z esmololijevim kloridom nujno, morate spremljati uteroplacentalni krvni pretok in fetalno rast. Novorojenca morate skrbno spremljati.

Dojenje

Esmololijevega klorida se med dojenjem ne sme uporabljati.

Ni znano, ali se esmololijev klorid / presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke / dojenčke ni mogoče izključiti.

Plodnost

Ni nobenih podatkov o vplivu esmololijevega klorida na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

V primeru pojava neželenih učinkov lahko odmerek Esmocard 10 mg/ml zmanjšate ali zdravljenje prekinete.

Opaženi neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodni. Najpomembnejši neželeni učinek je bil hipotenzija.

Naslednji neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji (MedDRA SOCs) in njihovo pogostnost.

Opomba

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je razvrščena takole:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem (MedDRA)	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznani
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija			hiperkalemija, metabolna acidoza
Psihiatrične motnje		depresija, anksioznost	nenormalno razmišljanje		
Bolezni živčevja		vrtočlavlava ¹ , somnolenca, glavobol, paraestezija, motnje pozornosti, zmedenost, vznemirjenost	sinkopa, krči, motnje govora		
Očesne bolezni			okvara vida		

Srčne bolezni			bradikardija, atrioventrikularni blok, povečan pljučni arterijski tlak, srčno popuščanje, ventrikularni ekstrasistoli, nodalni ritem, angina pectoris	sinusni zastoj, asistola	pospešeni idioventrikularni ritem, koronarni arteriospazem, srčni zastoj
Žilne bolezni	hipotenzija		periferna ishemija, bledica, rdečica	tromboflebitis ²	

¹ Omotičnost in diaforeza sta povezana s simptomatsko hipotenzijo. ² V povezavi z reakcijami na mestu injiciranja in infundiranja.

Organski sistem (MedDRA)	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznani
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja, pljučni edem, bronhospazem, sopenje, zamašenost nosu, hropenje, poki pri dihanju		
Bolezni prebavil		slabost, bruhanje	sprememba okusa, dispepsija, zaprtje, suha usta, bolečine v trebuhu		
Bolezni kože in podkožja	znojenje ¹		razbarvanje kože ² , rdečina ²	nekroza kože ² (zaradi ekstravazacije)	psoriza ³ , angioedem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišičnoskeletna bolečina ⁴		
Bolezni sečil			zadrževanje urina		

Splošne težave in spremembe na mestu uporabe		astenija, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja, reakcija na mestu infundiranja, vnetje na mestu infundiranja, zadebeljenost na mestu infundiranja	mrzlica, pireksija, edem 2, bolečina ² , pekoč občutek na mestu infundiranja, ekhimoza na mestu infundiranja, bolečina v prsnem košu		flebitis na mestu infundiranja, mehurčki na mestu infundiranja, mehurji ²
--	--	--	---	--	--

¹ Omotičnost in diaforeza sta povezana s simptomatsko hipotenzijo. ² V povezavi z reakcijami na mestu injiciranja in infundiranja.

³ Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta kot zdravilo lahko v nekaterih situacijah povzročijo psorizao ali pa jo poslabšajo. ⁴ Vključno z bočno bolečino in kostohondritisom

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pojavili so se primeri masovnega nenamerne prevelikega odmerjanja koncentriranih raztopin Esmocard 10 mg/ml. Nekateri primeri prevelikega odmerjanja so bili smrtni, drugi pa so povzročili trajno invalidnost. Polnilni odmerki v intervalu od 625 mg do 2,5 g (12,5 – 50 mg/kg) so bili smrtni.

Simptomi

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo naslednji simptomi: huda hipotenzija, sinusna bradikardija, atrioventrikularni blok, srčna insuficienca, kardiogeni šok, srčni zastoj, bronhospazem, respiratorna insuficienca, izguba zavesti ali koma, konvulzije, navzea, bruhanje, hipoglikemija in hiperkalemija.

Zdravljenje

Zaradi kratkega razpolovnega časa izločanja zdravila Esmocard 10 mg/ml (približno 9 minut) je prvi ukrep pri zastrupitvi prekinitiv zdravljenja. Čas, ki je potreben, da simptomi po prevelikem odmerjanju izginejo, je odvisen od količine prejetega zdravila Esmocard 10 mg/ml. Ta čas je lahko daljši od 30 minut, kar so opazili po prekinitvi dajanja terapevtskih odmerkov Esmocard 10 mg/ml.

Morda bo potrebno umetno dihanje. Na osnovi kliničnih učinkov, ki so jih opazovali, morate upoštevati še naslednje ukrepe:

Bradikardija: intravensko morate dati atropin ali drugo antiholinergično zdravilo. Kadar bradikardije ne morete ustrezno zdraviti, je morda potreben spodbujevalnik.

Bronhospazem: dati morate beta-2-simpatikomimetike v obliki razpršila. Če to ne zadostuje, lahko uporabite intravensko obliko beta-2-simpatikomimetika ali aminofilina.

Simptomatska hipotenzija: intravensko morate dati tekočine in/ali zdravila za zvišanje krvnega tlaka.

Kardiovaskularni zastoj ali kardiogeni šok: uporabite lahko diuretike ali simpatikomimetike. Odmerek simpatikomimetikov (odvisno od simptomov: dobutamin, dopamin, noradrenalin, izoprenalin itn.) je odvisen od terapevtskega učinka.

Če je potrebno nadaljnje zdravljenje lahko, glede na klinično stanje bolnika in po presoji lečečega zdravnika, intravensko uporabite naslednje učinkovine:

- atropin: 0,5 – 2 mg,
- inotropna zdravila,
- kalcijeve ione.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

Oznaka ATC: C07AB09

Esmololijev klorid je beta-selektivni (kardioselektivni) antagonist adrenergičnih receptorjev.

Esmololijev klorid v terapevtskih odmerkih nima pomembnega intrinzičnega simpatikomimetičnega učinka (ISA = intrinsic sympathicomimetic activity) ali vpliva na stabilizacijo membran.

Esmololijev klorid, aktivna sestavina zdravila Esmocard 10mg/ml, je kemično povezan s fenoksi propanolaminskim razredom antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Zaradi farmakoloških lastnosti esmololijev klorid deluje hitro in zelo kratkotrajno, kar omogoča hitro prilagajanje odmerka.

Ob uporabi ustreznega polnilnega odmerka, se v 5 minutah doseže ravnovesno stanje v krvi. Vendar je terapevtski učinek dosežen hitreje od stabilne plazemske koncentracije. Nato se s prilagajanjem hitrosti infundiranja doseže želen farmakološki učinek.

Esmololijev klorid ima znan hemodinamični in elektrofiziološki učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta:

- zmanjšanje hitrosti srčnega utripa v mirovanju in med fizično dejavnostjo;
- zmanjšanje povečane hitrosti srčnega utripa, ki ga povzroči izoprenalin;
- povečanje časa obnavljanja SA (sinusno – atrialnega) vozla;
- upočasnitev AV prevodnosti;
- podaljšanje AV intervala z normalnim sinusnim ritmom in med atrijsko stimulacijo brez upočasnitve v His-Purkinjevem tkivu;
- podaljšanje intervala PQ, indukcija AV bloka II. stopnje;
- podaljšanje funkcionalnega refraktarnega obdobja atrijskih in ventriklov;
- negativni inotropni učinek z zmanjšanim iztisnim deležem;
- znižanje krvnega tlaka.

Otroci

Nenadzorovana študija farmakokinetike in učinkovitosti je bila izvedena pri 26 pediatričnih bolnikih s supraventrikularno tahikardijo (SVT), starih od 2 - 16 let. Začetnemu odmerku 1000 mikrogramov/kg esmololijevega klorida je sledila neprekinjena infuzija 300 mikrogramov/kg/min. SVT je prenehala pri 65 % bolnikov v času 5 minut od začetka dajanja esmololijevega klorida.

V randomizirani, toda nenadzorovani študiji primerjave odmerkov so ocenjevali učinkovitost pri 116 pediatričnih bolnikih s hipertenzijo po operaciji prirojenega zoženja aorte, starih od 1 tedna do 7 let. Bolniki so prejeli začetno infuzijo 125 mikrogramov/kg, 250 mikrogramov/kg ali 500 mikrogramov/kg, ki ji je sledila neprekinjena infuzija 125 mikrogramov/kg/min, 250 mikrogramov/kg/min ali 500 mikrogramov/kg/min. Med 3 skupinami, ki so prejemale različne odmerke, ni bilo pomembne razlike v hipotenzivnem učinku. Za doseganje zadostnega nadzora krvnega tlaka je 54 % bolnikov potrebovalo drugo zdravilo. Glede tega med skupinami, ki so prejemale različne odmerke, ni bilo razlik.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih odraslih je kinetika esmololijevega klorida linearna, plazemska koncentracija pa sorazmerna z odmerkom. Če začetni odmerek ni uporabljen, ampak so uporabljeni odmerki od 50 do 300 mikrogramov/kg na minuto, so koncentracije v krvi v stanju ravnovesja dosežene v 30 minutah.

Razpolovni čas porazdelitve esmololijevega klorida je zelo kratek, približno dve minuti.

Volumen porazdelitve je 3,4 l/kg.

Esmololijev klorid se s pomočjo esteraz presnavlja v kislinski presnovek (ASL-8123) in metanol. Presnova poteka s hidrolizo esterske skupine s pomočjo esteraz v eritrocitih.

Presnova esmololijevega klorida je neodvisna pri odmerkih med 50 in 300 mikrogrami/kg/min.

Vezava esmololijevega klorida na beljakovine v plazmi je 55-odstotna v primerjavi z vezavo kislinskega presnovka, ki je samo 10-odstotna.

Po intravenskem odmerjanju je razpolovna doba izločanja približno 9 minut.

Skupni očistek je 285 ml/kg/min; neodvisen je od krvnega obtoka v jetrih ali katerem koli drugem organu. Esmololijev klorid se izloča skozi ledvice, delno nespremenjen (manj kot 2 % uporabljenega odmerka), delno pa kot kislinski presnovek, ki ima šibek (manj kot 0,1 % esmolola) beta zaviralni učinek. Kislinski presnovek se izloča z urinom in ima razpolovni čas približno 3,7 ure.

Otroci

Študijo farmakokinetike so izvedli pri 22 pediatričnih bolnikih, starih od 3 - 16 let. Bolniki so prejeli začetni odmerek 1000 mikrogramov/kg esmololijevega klorida, ki mu je sledila neprekinjena infuzija 300 mikrogramov/kg/min. Opazovani povprečni skupni očistek je bil 119 ml/kg/min, povprečni volumen porazdelitve 283 ml/kg in povprečni razpolovni čas izločanja 6,9 minute, kar kaže, da je kinetika esmololijevega klorida pri otrocih podobna kinetiki pri odraslih. Vendar so opazili velike razlike med posamezniki.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na živalih niso opazili teratogenih učinkov. Pri kuncih so opazili embriotoksični učinek (povečana fetalna resorpcija), ki ga je verjetno povzročil esmololijev klorid. Ta učinek so opazili pri odmerkih, ki so bili vsaj 10-krat večji od terapevtskega odmerka. Študij vpliva esmololijevega klorida na plodnost ter peri in postnatalne učinke niso opravili. Esmololijev klorid v več sistemih *in vitro* in *in vivo* testov ni bil mutagen. Varnosti esmololijevega klorida v dolgotrajnih študijah niso preučevali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev acetat trihidrat
Ocetna kislina 99 -odstotna
Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Esmocard 10 mg/ml raztopina za injiciranje se **NE SME** uporabljati v kombinaciji z raztopinami natrijevega bikarbonata ali drugimi zdravili (npr. furosemid, diazepam in tiopental), ki so kemijsko nezdružljive z esmololom.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

Odpri izdelek je fizikalno kemično stabilen 24 ur pri 2 do 8 ° C.
Z mikrobiološkega stališča morate zdravilo porabiti takoj. Če se ga ne porabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas uporabe je običajno manj kot 24 ur pri 2 – 8 °C, razen če so bili odpiranje, priprava in redčenje opravljeni v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena 10 ml viala vsebuje 100 mg esmololijevega klorida (10 mg/ml)
Prozorna, brezbarvna steklena viala z zamaškom iz klorbutilne gume in prekrivnim dvižnim pokrovčkom, ki vsebuje 10 ml raztopine za injiciranje. Viale so pakirane v zunanjo kartonsko škatlo.

Velikosti pakiranja: 5 vial v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Izogibajte se stiku z alkalijami.
Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati in preveriti, ali so v njej delci in ali je obarvana.
Uporablja se lahko le bistro in brezbarvno raztopino.
Neuporabljeno raztopino in posode zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00578/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.10.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 1. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 8. 2020