

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esmocard 250 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 10 ml ampula koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2500 mg esmololijevega klorida.

1 ml vodne raztopine vsebuje 250 mg esmololijevega klorida (250 mg/ml).

Pomožne snovi: 2010 mg 96-odstotnega etanola in 2590 mg propilenglikola v 10 ml ampuli

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.
Raztopina je bistra in brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esmololijev klorid se uporablja za zdravljenje supraventrikularne tahikardije (razen za preeksitacijske sindrome) in hitri nadzor ventrikularnega ritma pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali atrijsko undulacijo pri perioperativnih, postoperativnih ali drugih pogojih, kjer je potreben kratkotrajen nadzor ventrikularnega ritma z zdravilom s kratkotrajnim delovanjem.

Indiciran je tudi za tahikardijo in hipertenzijo v perioperativnem obdobju ter nekompenzirano sinusno tahikardijo, kadar je po mnenju zdravnika treba ukrepati zaradi hitrega srčnega utripa. Esmolol ni namenjen uporabi pri kroničnih težavah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Esmocard 250 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti. Natančna navodila so opisana v poglavju 6.6.

Esmocard 250 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti in ga takoj po odprtju uporabiti (glejte poglavje 4.4 in 6). Vsebino dveh ampul razredčite z ustrezno raztopino do volumna 500 ml tako, da dobite koncentracijo 10 mg/ml, glejte tudi poglavje 6.6. Uporaba nerazredčenega ali nepravilno razredčenega zdravila Esmocard 250 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje lahko povzroči smrt (glejte poglavje 4.4).

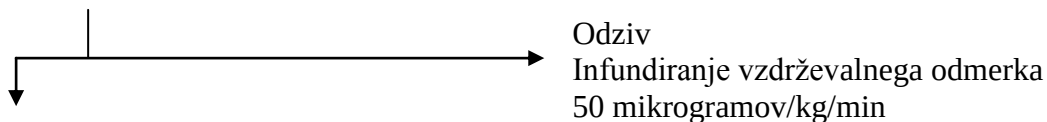
SUPRAVENTRIKULARNA TAHIARITMIJA

Odmerek esmolola je treba titrirati za vsakega bolnika posebej. Potreben je začetni odmerek, ki mu sledi vzdrževalno odmerjanje.

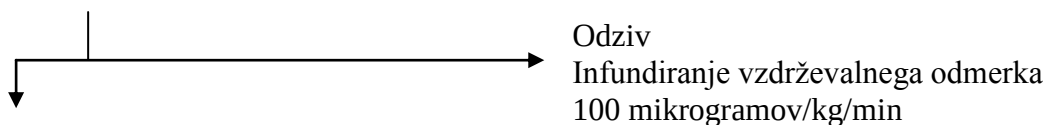
Učinkoviti odmerek esmololijevega klorida je v razponu od 50 do 200 mikrogramov/kg/min, čeprav so bili uporabljeni odmerki do 300 mikrogramov/kg/min. Pri nekaterih bolnikih je bil učinkovit povprečen odmerek 25 mikrogramov/kg/min.

Diagram začetnega in vzdrževalnega zdravljenja

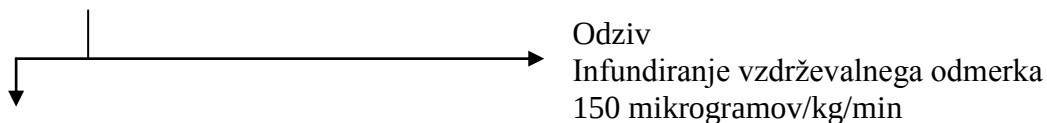
Infundiranje začetnega odmerka
500 mikrogramov/kg/min 1 minuto,
NATO 50 mikrogramov/kg/min 4 minute



Neustrezen odziv v roku 5 minut
Ponovno infundiranje odmerka 500 mikrogramov/kg/min 1 minuto
Infundiranje zvečanega vzdrževalnega odmerka do 100 mikrogramov/kg/min 4 minute



Neustrezen odziv v roku 5 minuth
Ponovno infundiranje odmerka 500 mikrogramov/kg/min 1 minuto
Infundiranje zvečanega vzdrževalnega odmerka do 150 mikrogramov/kg/min 4 minute



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

Ko se približujete želeni hitrosti srčnega utripa ali varni končni vrednosti (npr. znižan krvni tlak), PRENEHAJTE začetno infundiranje in zmanjšajte povečevalni 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, varnosti odmerkov nad 300 mikrogramov/kg/min pa niso raziskovali.

V primeru pojava neželenega učinka se lahko odmerek esmolola zmanjša ali zdravljenje prekine. Farmakološki neželeni učinki bi morali izginiti v 30 minutah.

Če se pojavi reakcija na mestu infundiranja, je treba uporabiti drugo mesto za infundiranje in paziti, da ne pride do ektravazacije.

Infundiranja esmolola, daljšega od 24 ur, niso temeljito ocenili. Infundiranje, daljše od 24 ur, je treba izvajati previdno.

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

Pretvorbena tabela: mikrogram/kg/min → ml/h (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/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
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 esmolola pri bolnikih ni izzvala odtegnitvenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri nenadni prekinitvi zdravljenja z zaviralci beta po kronični uporabi pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo (KAB). Vendar je potrebna previdnost pri nenadni prekinitvi infundiranja esmolola pri bolnikih s KAB previden.

PERIOPERATIVNA TAHIKARDIJA IN HIPERTENZIJA

Pri zdravljenju tahikardije in/ali hipertenzije v perioperativnem obdobju se lahko uporabijo naslednji režimi odmerjanja.

- a) Za intraoperativno uporabo – med narkozo, 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) Ob zbujanju iz narkoze je treba infundirati 500 mikrogramov/kg/min največ 4 minute, nato pa 300 mikrogramov/kg/min.
- c) V pooperativnem obdobju, ko je na voljo čas za titracijo, infundirajte začetni odmerek 500 mikrogramov/kg/min vsaj eno minuto pred vsakim titracijskim korakom, da dosežete hitro delovanje. Uporabite titracijske korake od 50, 100, 150, 200, 250 in 300 mikrogramov/kg/min vsaj štiri minute. Titriranje prekinite, ko dosežete želeni terapevtski učinek.

Nadomestitev zdravljenja z esmololom z drugimi zdravili

Po doseženem ustreznem nadzoru hitrosti srčnega utripa in stabilnem kliničnem stanju lahko preidemo na druga zdravila (antiaritmike ali kalcijeve antagoniste).

Kadar se esmolol nadomesti z drugimi zdravili, mora zdravnik natančno oceniti odmerjanje drugega zdravila in zmanjšati odmerke esmolola kot sledi:

- 1) Po prvem odmerku drugega zdravila je treba v času ene ure zmanjšati hitrost infundiranja esmolola za polovico (50 %).
- 2) Po drugem odmerku zdravila je treba nadzorovati odziv bolnika in če se dosežen zadovoljiv nadzor ohranja 1 uro, se infundiranje esmolola lahko prekine.

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

Zdravilo Esmocard je treba prekiniti, če se hitrosti srčnega utripa ali krvni tlak hitro približujeta ali presežeta varne vrednosti in nato začeti ponovno z manjšim odmerkom, ko se hitrost utripa ali krvni tlak vrneta na sprejemljivo raven.

Starejši bolniki

Posebnih študij pri starejših bolnikih še niso opravili. Vendar analiza podatkov 252 bolnikov, starih čez 65 let, ni pokazala nobenih razlik v farmakodinamičnih učinkih glede na podatke bolnikov, mlajših od 65 let.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Kisli presnovek se izloča skozi ledvice, zato morate biti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic pri infundiranju esmolola previdni. Izločanje kislega presnovka se pri bolnikih z ledvično boleznijo pomembno zmanjša. Razpolovna doba izločanja se poveča za približno desetkrat, ravni v plazmi pa so tudi bistveno zvečane.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri okvarjenem delovanju jeter niso potrebni posebni previdnostni ukrepi, ker imajo osrednjo vlogo pri presnovi esmolola esteraze v eritrocitih.

Pediatrična populacija (manj kot 18 let)

Podatki o uporabi esmololijevega klorida pri otrocih, ki so na voljo, so omejeni (glejte poglavje 5.1 in 5.2). Podatki, ki so na voljo, ne podpirajo varnosti in učinkovitosti pri pediatrični populaciji, zato uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za esmololijev klorid ali katerokoli pomožno snov
- huda bradikardija (manj kot 50 utripov na minuto)
- sindrom bolnega sinusa; huda motnja prevodnosti atrioventrikularnega nodusa (brez spodbujevalnika); atrioventrikularni blok 2. ali 3. stopnje
- srčni šok
- huda hipotenzija
- nenadzorovana srčna odpoved
- nezdravljeni feokromocitom;
- pljučna hipertenzija
- akutni astmatični napad
- metabolična acidoza

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

ESMOCARD 250 MG/ML KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE JE TREBA RAZREDČITI IN UPORABITI TAKOJ PO ODPRTJU (glejte poglavje 6).

Nepravilno redčenje zdravila Esmocard 250 mg/ml koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje lahko privede do resnega prevelikega odmerjanja. V nekaterih primerih to lahko povzroči smrt ali trajno invalidnost (glejte poglavje 4.9).

Esmocard 250 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 96 –odstotni etanol in propilenglikol. Razredčena raztopina vsebuje manj kot 100 mg etanola.

Infundiranje je priporočljivo zaključiti postopoma zaradi tveganja za ponovno tahikardijo.

Esmololijev klorid je treba uporabljati previdno pri sladkornih bolnikih ali v primeru hipoglikemije.

Resnost hipoglikemije je manjša kot tista, ki so jo opazili pri manj kardioselektivnih zaviralcih beta. Zaviralci beta lahko zakrijejo prodromalne simptome hipoglikemije, na primer tahikardijo, vendar na vrtočlavico in znojenje ne vplivajo.

Najpogostejši opaženi neželeni učinek je bila hipotenzija, ki je reverzibilna po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi. Pri bolnikih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom je potrebna posebna previdnost pri prilagajanju odmerka in med infundiranjem vzdrževalnega odmerka.

Priporočljivo je stalno spremljati krvni tlak in EKG vseh bolnikov, ki prejemajo esmolol. V primeru padca krvnega tlaka je potrebno zmanjšati hitrost infundiranja ali po potrebi infundiranje prekiniti.

Zaradi negativnega učinka na čas prevajanja je treba bolnikom s srčnim blokom prve stopnje zaviralce beta dajati previdno.

Starejše bolnike je treba zdraviti previdno, začeti pa je treba z manjšim odmerkom, čeprav starejši bolniki zdravilo po navadi dobro prenašajo.

Zaviralci beta lahko povečajo število in trajanje napadov angine pectoris pri bolnikih s Prinzmetalovo angino zaradi neovirane vazokonstrikcije koronarnih arterij, ki jo uravnavajo receptorji alfa. Pri teh bolnikih se neselektivni zaviralci beta ne smejo uporabljati, selektivni zaviralci beta-1 pa se smejo uporabljati samo zelo previdno.

Simpatična stimulacija je potrebna za podporo cirkulatorne funkcije pri kongestivnem srčnem popuščanju in zaviralci beta nosijo potencialno tvegaje za nadaljnje upadanje kontraktilnosti miokarda ter resnejše srčne odpovedi. Nenehno zaviranje miokarda z zaviralci beta za daljši čas lahko v posameznih primerih privede do srčnega popuščanja. Zdravljenje z esmololom je treba prekiniti ob prvih znakih grozečega srčnega popuščanja. Čeprav zaradi kratke razpolovne dobe izločanja esmolola prekinitev zdravljenja lahko zadostuje, je treba včasih pretehtati možnost specifičnega zdravljenja (glejte poglavje 4.9).

Esmolol je treba za nadzor ventrikularnega odziva pri bolnikih s supraventrikularnimi aritmijami uporabiti previdno, kadar je bolnik hemodinamično oslavljen ali kadar jemlje druga zdravila za zmanjšanje nekaterih ali vseh spodaj naštetih parametrov: periferni upor, polnjenje miokardija, kontraktilnost miokardija ali prevodnost električnega toka v miokardiju. Kljub hitremu delovanju in prenehanju delovanja esmolola, so poročali o nekaj smrtnih primerih pri zapletenih kliničnih stanjih, kjer so esmolol verjetno uporabili za nadzor ventrikularnega ritma.

Bolniki z bronhospazmično boleznijo na splošno ne smejo prejemati zaviralcev beta. Zaradi svoje relativne selektivnosti za receptorje beta-1 in možnosti titriranja je treba esmolol pri bolnikih z bronhospazmičnimi boleznimi previdno uporabljati. Ker pa selektivnost za receptorje beta-1 ni absolutna, je treba esmolol previdno titrirati do najmanjšega učinkovitega odmerka. Če pride do bronhospazma, je treba infundiranje takoj prekiniti in po potrebi bolniku dati agonist beta-2.

Če bolnik že prejema učinkovino, ki spodbuja receptorje beta-2, bo mogoče treba ponovno določiti odmerek te učinkovine.

Esmolol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s težkim dihanjem in astmo v anamnezi.

Pri bolnikih s psoriazo ali psoriazo v anamnezi je treba uporabo esmololijevega klorida dobro pretehtati.

Pri bolnikih s perifernimi cirkulacijskimi motnjami (Raynaudova bolezen ali Raynaudov sindrom, intermitentna klavdikacija) je treba zaviralce beta uporabiti zelo previdno, ker lahko pride do poslabšanja teh motenj.

Zaviralci beta lahko povzročijo bradikardijo. Če se zmanjša hitrost pulza na manj kot 50-55 utripov na minuto v mirovanju in ima bolnik simptome povezane z bradikardijo, je treba odmerke zmanjšati. Zaviralci beta lahko povečajo občutljivost za alergene in resnost anafilaktičnih reakcij.

Infundiranje v koncentracijah 20 mg/ml je povezano s pomembno vensko iritacijo in tromboflebitisom pri živalih in človeku. Ekstravazacija 20 mg/ml lahko povzroči hude lokalne reakcije in celo nekrozo kože.

Poročali so o lokalnih reakcijah po infundiranju koncentracij nad 10 mg/ml. Infundiranju v majhne vene ali skozi metuljasti kateter se je treba izogibati.

Uporaba pri pediatrični populaciji (manj kot 18 let)

Varnost in učinkovitost esmololijevega klorida pri otrocih nista bili dokazani.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot sta verapamil in v manjšem obsegu diltiazem, imajo negativen vpliv na kontraktilnost in AV prevodnost. Tako kot pri drugih zaviralcih beta je treba esmolol v kombinaciji z verapamilom pri bolnikih z okvarjeno ventrikularno funkcijo previdno uporabljati. Ta kombinacija se ne sme uporabljati pri bolnikih z motnjami prevajanja, esmolol pa se ne sme dajati prej kot v 48 urah po prekinitvi zdravljenja z verapamilom.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov kot so derivati dihidropiridina (n.pr. nifedipin) lahko zvečajo tveganje za hipotenzijo. Pri bolnikih s srčno insuficienco, ki prejemajo zaviralce kalcijevih kanalčkov, lahko zdravljenje z zaviralci beta vodi v srčno popuščanje. Priporočljivo je skrbno titriranje zdravila Esmocard in ustrezno nadziranje hemodinamike.

Sočasna uporaba esmolola in antiaritmikov skupine I (kot sta dizopiramid in kinidin) in tudi amiodarona lahko okrepi učinek obeh na čas AV prevodnosti in povzroči negativen ionotropen učinek.

Sočasna uporaba esmolola in insulina ali peroralnih antidiabetikov lahko okrepi učinek na znižanje sladkorja v krvi (zlasti neselektivni zaviralci beta). Zaviranje adrenergičnih receptorjev beta lahko prepreči pojav znakov hipoglikemije (tahikardija).

Anestetiki

Kadar je bolnikov volumski status negotov ali pri sočasni uporabi antihipertenzivov, lahko pride do zmanjšanja refleksne tahikardije in nevarnosti hipotenzije. Nadaljevanje uporabe zaviralcev beta zmanjša tveganje za pojav aritmije med indukcijo in intubacijo. AnestezioLOGA je treba obvestiti, če bolnik poleg esmolola prejema tudi zaviralce beta. Hipotenzivni učinek inhalacijskih anestetikov je lahko zvečan v prisotnosti esmolola. Odmerjanje vsakega je morda treba spremeniti za potrebe ohranjanja želene hemodinamike.

Kombinacija zdravila Esmocard z ganglijskimi zaviralci lahko ojača hipotenzijski učinek.

Nesteroidni antirevmatiki lahko zmanjšajo hipotenzivne učinke zaviralcev beta.

Pri sočasni uporabi floktafenina in sultoprida je treba biti posebno previden.

Sočasna uporaba tricikličnih antidepresivov, barbituratov in fenotiazinov in drugih antihipertenzivov lahko okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka. Odmerjanje zdravila Esmocard je treba prilagoditi navzdol, da se prepreči nepričakovana hipotenzija.

Simptomimetiki lahko preprečijo učinek beta-adrenergičnih zaviralcev.

Zdravila, ki spodbujajo izločanje kateholamina, npr. reserpin, imajo lahko dodaten učinek, kadar se uporabljajo skupaj z zaviralci beta. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravilo Esmocard in zdravilo, ki spodbuja izločanje kateholamina, je treba pozorno opazovati znake hipotenzije ali znatne bradikardije, ki se kažejo kot vrtoglavica, sinkopa ali posturalna hipotenzija.

Sočasna uporaba klonidina in zaviralcev beta poveča nevarnost za ponovitev hipertenzije. Kadar se uporablja klonidin v povezavi s selektivnimi zaviralci beta, kot je propranolol, je treba zdravljenje s klonidinom nadaljevati še nekaj časa po ukinitvi zaviralcev beta.

Podatki medsebojnega delovanja zdravila Esmocard in varfarina so pokazali, da sočasna uporaba zdravila Esmocard in varfarina ne spremeni koncentracije varfarina v plazmi. Vendar je bila pri sočasni uporabi varfarina koncentracija zdravila Esmocard večja.

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

Preučevanje medsebojnega delovanja morfina in zdravila Esmocard po intravenski uporabi pri zdravih prostovoljcih ni pokazalo vpliva na koncentracijo morfina v krvi. Stanje ravnovesja koncentracije zdravila Esmocard v krvi je bilo v prisotnosti morfina 46 –odstotno povečano, vendar se farmakokinetični parametri niso spremenili.

Učinek zdravila Esmocard na trajanje živčnomišične blokade, ki jo povzroči suksinilholin so preučeval pri bolnikih po operaciji. Zdravilo Esmocard ne vpliva na nastop živčnomišične blokade, ki jo povzroči suksinilholin, vendar se njeno trajanje podaljša s 5 na 8 minut.

Čeprav medsebojno delovanje z varfarinom, digoksinom, morfinom ali suksametonijevim kloridom nima večjega kliničnega pomena, je treba zdravilo Esmocard titrirati pazljivo pri bolnikih, ki sočasno jemljejo varfarin, digoksin, morfin ali suksametonijev klorid.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba esmolola med nosečnostjo ni priporočljiva.

Pri uporabi esmolola med nosečnostjo ni zadostnih podatkov za določanje morebitnih škodljivih učinkov. Do zdaj ni indikacij za povečano tveganje za nastanek okvar ploda pri človeku. Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Na podlagi farmakološkega delovanja je treba v poznejšem obdobju nosečnosti upoštevati morebitne neželene učinke na plod in novorojenca (zlasti hipoglikemijo, hipotenzijo in bradikardijo).

Zaviralci beta zmanjšajo obtok v placenti.

Če je zdravljenje z esmololom nujno, je treba spremljati uteroplacentarni krvni pretok in fetalno rast. Novorojenec mora biti pod strogim zdravniškim nadzorom.

Dojenje

Ni znano ali se esmolol izloča v materino mleko. Dojenje med uporabo esmolola ni priporočeno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Navedba ni potrebna.

4.8 Neželeni učinki

V primeru pojava neželenih učinkov se odmerek esmolola lahko zmanjša ali zdravljenje prekine.

Neželeni učinki, ki so jih opazovali so bili večinoma blagi in prehodni. Najpomembnejši neželeni učinek je hipotenzija.

Naslednji neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

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

Zelo redki ($< 1/10.000$):

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni živčevja

- pogosti: parestezije, motnje koncentracije, vrtoglavica, somnolenca, glavobol
- občasni: konvulzije, sinkopa, spremembe okušanja, motnje govora

Srčne bolezni

- občasni: bradikardija, atrioventrikularni blok
- zelo redki: sinusni zastoj, asistolija.

Očesne bolezni

- občasni: okvara vida

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- občasni: bronhospazem, sopenje, dispneja, nosna kongestija, pljučni edem, avskultacijski šumi

Bolezni prebavil

- pogosti: navzeja, bruhanje
- občasni: dispepsija, konstipacija, suha usta, bolečine v trebuhu

Bolezni sečil

- občasni: retencija urina

Bolezni kože in podkožja

- zelo pogosti: obilno znojenje
- občasni: eritem, razbarvanje kože,
- zelo redki: nekroza kože zaradi ektravazacije
- neznana: psoriaza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- občasni: mišično-kostna bolečina

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: anoreksija

Žilne bolezni

- zelo pogosti: hipotenzija
- občasni: periferna ishemija, bledičnost, vročinski oblivi
- zelo redki: tromboflebitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- pogosti: astenija, izčrpanost, reakcija na mestu injiciranja, izliv, vnetje in otrdelost na mestu aplikacije.
- občasni: bolečine v prsnem košu, edem, bolečina, pekoč občutek na mestu injiciranja, vročica in mraženje

Psihiatrične bolezni

- pogosti: depresija, strah, zmedenost, agitiranost
- občasni: nenormalne misli

- 1 Vrtoglavica in čezmerno znojenje sta v povezavi s simptomatsko hipotenzijo.
- 2 Reakcije na mestu aplikacije so v povezavi z injiciranjem in infundiranjem.
- 3 Zaviralcev beta kot skupina zdravil lahko v nekaterih primerih povzroči psoriazo ali jo poslabša.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znani so primeri naključnega prevelikega odmerjanja esmolola. Nekateri so bili smrtni, drugi pa so povzročili trajno invalidnost. Bolusni 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 znaki: huda hipotenzija, sinusna bradikardija, atrioventrikularni blok, srčna insuficienca, kardiogeni šok, srčni zastoj, bronhospazem, respiratorna insuficienca, izguba zavesti ali koma, konvulzije, navzeja, bruhanje, hipoglikemija in hiperkaliemija.

Zaradi kratkega razpolovnega časa izločanja zdravila Esmocard prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (približno 9 minut) je prvi ukrep pri zastrupitvi prekinitev zdravljenja. Čas, ki je potreben, da simptomi po prevelikem odmerjanju izginejo, je odvisen od količine prejetega zdravila. Ta čas je lahko daljši od 30 minut, kar je čas, ki so ga opazili po prekinitvi dajanja terapevtskih odmerkov. Morda bo potrebno umetno dihanje. Na osnovi kliničnih učinkov, ki so jih opazovali, je treba upoštevati še naslednje splošne mere:

Bradikardija: intravensko odmerjanje atropina ali drugega antiholinergičnega zdravila. Kadar se bradikardije ne da ustrezno zdraviti, se po potrebi vsadi spodbujevalnik.

Bronhospazem: daje se beta-2-simpatikomimetike v obliki razpršila. Če to ne zadostuje, se lahko uporabi beta-2-simpatikomimetike ali aminofilin intravensko.

Simptomatska hipotenzija: daje se tekočina in/ali zdravila za zvišanje krvnega tlaka intravensko.

Kardiovaskularni zastoj ali kardiogeni šok: uporabijo se lahko diuretiki ali simpatikomimetiki. Odmerek simpatikomimetikov (odvisno od simptomov: dobutamin, dopamin, noradrenalin, izoprenalin itn.) je odvisen od terapevtskega učinka.

Če je treba zdravljenje nadaljevati, se lahko uporabi naslednje učinkovine intravensko:

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.
Oznaka ATC: C07AB09

Esmolol je kardioselektivni zaviralec beta za parenteralno uporabo.

Pri terapevtskih odmerkih nima pomembnega intrinzičnega simpatikomimetičnega učinka in ne vpliva na stabilizacijo membran (ne deluje kot lokalni anestetik).

Zaradi farmakoloških lastnosti esmolol deluje hitro in kratkotrajno, kar omogoča hitro prilagajanje odmerka:

- po velikem začetnem odmerku doseže plazemske koncentracije v stanju ravnovesja v 5 minutah (pri običajnem odmerku pa 30 minut). Vendar je terapevtski učinek dosežen hitreje od plazemskih koncentracij v stanju ravnovesja. Nato se za doseganje želenega farmakološkega učinka prilagodi hitrost infundiranja.

Esmololijev klorid ima znane hemodinamične in elektrofiziološke učinke zaviralcev beta:

- zmanjšanje hitrosti srčnega utripa v mirovanjem in med fizično dejavnostjo;
- manjšanje povečanja hitrosti srčnega utripa, ki ga povzroči izoprenalin
- povečanje časa obnavljanja SA nodusa;
- upočasnitev atrioventrikularne prevodnosti;
- podaljšanje AV intervala z normalnim sinusnim ritmom in med atrijsko stimulacijo brez upočasnitve v His-Purkinjejevem tkivu;
- podaljšanje intervala PQ, sprožanje AV bloka II. stopnje
- podaljšanje funkcionalnega refraktarnega obdobja atrijev in ventriklov;
- negativni inotropni učinek z zmanjšanim iztisnim deležem;
- znižanje krvnega tlaka.

Pediatrična uporaba

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

V randomizirani, 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, oziroma, v nadaljevanju neprekinjeno infuzijo 125 mikrogramov/kg /min, 250 mikrogramov/kg 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 esmolola linearna, plazemske koncentracije pa odvisne od odmerka. Če niso uporabljeni začetni odmerki, ampak odmerki od 50 do 300 mikrogramov/kg na minuto, so plazemske koncentracije 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 presnavlja s pomočjo esteraz v aktivni kislini 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 na minuto.

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

Po intravenskem odmerjanju je razpolovna doba izločanja približno devet 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 kisli presnovek, ki ima šibek (manj kot 0,1 % esmolola) beta zaviralni učinek. Kislini presnovek se izloča v urinu in ima razpolovni čas približno 3,7 ure.

Pediatrična populacija

Študija farmakokinetike je bila izvedena pri 22 pediatričnih bolnikih, starih od 3-16 let. Bolniki so prejeli začetno infuzijo esmolola 1000 mikrogramov/kg in v nadaljevanju neprekinjeno infuzijo 300 mikrogramov/kg /min. Opažen povprečni skupni očistek je bil 119 ml/kg/min, povprečni volumen distribucije 283 ml/kg in povprečni razpolovni čas izločanja 6,9 minute kar kaže, da je kinetika esmolola 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 esmolol. Ta učinek so opazili pri odmerkih, ki so bili vsaj 10 -krat večji od terapevtskih. Študij vpliva esmolola na plodnost ter peri- in postnatalne učinke niso opravili. Esmolol v sistemih *in vitro* in *in vivo* ni bil mutagen. Varnosti esmolola v dolgotrajnih študijah niso preučili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat
ocetna kislina, 99 -odstotna
propilenglikol
etanol, 96 -odstotni
10-odstotna klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Esmocard 250 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti. Esmocard 250 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje se **NE SME** uporabljati v kombinaciji z raztopinami natrijevega karbonata ali drugimi zdravili, razen tistimi, ki so naštet v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Razredčeno zdravilo je fizikalno in kemično obstojno 24 ur pri 2 do 8 °C. Zaradi mikrobioloških razlogov je treba zdravilo porabiti takoj. Če to ni storjeno, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja. Čas uporabe je po navadi manj kot 24 ur pri 2 do 8 °C razen, če je bilo odpiranje in redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ampulo 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 ampula vsebuje 2500 mg esmololijevega klorida (250 mg/ml)
Prozorna, brezbarvna steklena ampula z zarezo za lomljenje, ki vsebuje 10 ml raztopine za infundiranje. Ampule so pakirane v zunanjo kartonsko škatlo.

Velikost pakiranja: 1 ampula v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

AMPULE 250 MG/ML NISO ZA TAKOJŠNJO INTRAVENSKO INJEKCIJO!

Vsebino dveh ampul razredčite v steklenici z ustrezno raztopino do volumna 500 ml tako, da boste dobili koncentracijo 10 mg/ml.

Esmocard 250 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje lahko po redčenju dajete v običajnih steklenih ali PVC vsebnikih.

Esmocard 250 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje pri koncentraciji esmololijevega klorida 10 mg/ml, je primeren za kombinacije z naslednjimi pogosto uporabljanimi tekočinami za intravensko infundiranje, v steklenih ali PVC vsebnikih:

5-odstotna raztopina glukoze

5-odstotna raztopina glukoze v Ringerjevi raztopni

5-odstotna raztopina glukoze v 0,45-odstotni raztopini NaCl

5-odstotna raztopina glukoze v 0,9-odstotni raztopini NaCl

5-odstotna raztopina glukoze v raztopini Ringerjevega laktata

Raztopina Ringerjevega laktata

Raztopina NaCl (0,45 %)

Raztopina NaCl (0,9 %)

Raztopina KCl (40 mEq/l) v raztopni glukoze

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati in preveriti, ali so v njej delci in ali je obarvana. Uporablja se lahko samo bistra in brezbarvna raztopina.

Neuporabljeno raztopino in posode zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH

Wintergasse 85/1B

3002 Purkersdorf

Avstrija

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

5363-I-478/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28.10.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.10.2010