CHAREKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESMOCARD, 2500 mg/10 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułka 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 2500 mg esmololu chlorowodorku *(Esmololi hydrochloridum)*.

1 ml roztworu wodnego zawiera 250 mg esmololu chlorowodorku (250 mg/ml).

Substancje pomocnicze: 2010 mg 96% etanolu oraz 2590 mg glikolu propylenowego w 10 ml ampułce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Esmololu chlorowodorek jest wskazany w nadkomorowej tachykardii (z wyjątkiem zespołów preekscytacji) i do szybkiej kontroli rytmu komór u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w okresie okołooperacyjnym, po operacji lub w innych okolicznościach, w których krótkoterminowa kontrola rytmu komór za pomocą krótko działających leków jest pożądana.
Esmololu chlorowodorek jest również wskazany w tachykardii i nadciśnieniu tętniczym występującym w okresie okołooperacyjnym i niewyrównanej tachykardii zatokowej, jeżeli w ocenie lekarza szybka akcja serca wymaga szczególnej interwencji.
Esmololu chlorowodorek nie jest wskazany w stanach przewlekłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

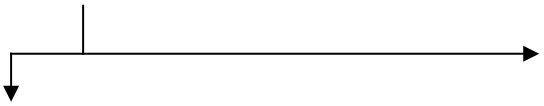
ESMOCARD 2500 mg/10 ml koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozcieńczyć przed podaniem, dokładne instrukcje użycia zostały przedstawione w punkcie 6.6.

ESMOCARD 2500 mg/10 ml koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozcieńczyć i zużyć natychmiast po otwarciu (patrz punkty 4.4 i 6). Należy rozcieńczyć zawartość 2 ampułek do 500 ml za pomocą odpowiedniego rozcieńczalnika, aby otrzymać stężenie 10 mg/ml; patrz również punkt 6.6. Podanie nierozcieńczonego lub nieprawidłowo rozcieńczonego produktu ESMOCARD koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań może spowodować zgon (patrz punkt 4.4).

TACHYARYTMIA NADKOMOROWA

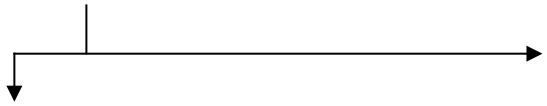
Dawkę esmololu należy ustalać indywidualnie. Wymagana jest dawka początkowa, a następnie dawka podtrzymująca.

Skuteczna dawka esmololu chlorowodorku wynosi od 50 do 200 mikrogramów/kg mc./min, chociaż stosowano również duże dawek takie jak 300 mikrogramów/kg mc./min. U kilku pacjentów średnią skuteczną dawką było 25 mikrogramów/kg mc./min.
Schemat rozpoczęcia i podtrzymania leczenia
Dawka nasycająca, infuzja
500 mikrogramów/kg mc./min przez 1 minutę,
NASTĘPNIE 50 mikrogramów/kg mc./min przez 4 minuty



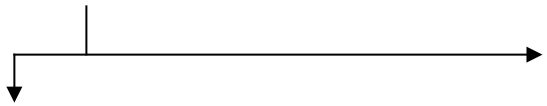
Odpowiedź
Utrzymać infuzję na poziomie
50 mikrogramów/kg mc./min

Nieodpowiednia odpowiedź w ciągu 5 minut
Powtórzenie 500 mikrogramów/kg mc./min przez 1 minutę
Zwiększenie infuzji podtrzymującej do 100 mikrogramów/kg mc./min przez 4 minuty



Odpowiedź
Utrzymać infuzję na poziomie 100 mikrogramów/kg mc./min

Nieodpowiednia odpowiedź w ciągu 5 minut
Powtórzenie 500 mikrogramów/kg mc./min przez 1 minutę
Zwiększenie infuzji podtrzymującej do 150 mikrogramów/kg mc./min przez 4 minuty



Odpowiedź
Utrzymać infuzję na poziomie 150 mikrogramów/kg mc./min

Nieodpowiednia odpowiedź
Powtórzenie 500 mikrogramów/kg mc./min przez 1 minutę
Zwiększenie infuzji podtrzymującej do 200 mikrogramów/kg mc./min oraz podtrzymanie

Gdy osiągnięta zostanie pożądana częstość pracy serca lub punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa (np. obniżone ciśnienie krwi), należy POMINĄĆ infuzję nasycającą i zmniejszyć zwiekszanie dawki w infuzji podtrzymującej z 50 mikrogramów/kg mc./min do 25 mikrogramów/kg mc./min lub mniej. Jeśli to konieczne, odstęp między krokami miareczkowania może być zwiększony z 5 do 10 minut.

Uwaga: Dawki podtrzymujące powyżej 200 mikrogramów/kg mc./min nie wykazały znacznego zwiększenia korzyści, a bezpieczeństwo dawek powyżej 300 mikrogramów/kg mc./min nie było badane.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dawkę esmololu można zmniejszyć lub produkt odstawić. Farmakologiczne reakcje niepożądane powinny ustąpić z ciągu 30 minut.

Jeśli w miejscu infuzji rozwinie się reakcja, należy użyć innego miejsca infuzji oraz należy zachować ostrożność, aby zapobiec wynaczynieniu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania infuzji esmololu przez dłużej niż 24 godziny. Infuzje dłuższe niż 24 godziny powinny być stosowane ostrożnie.

Tabela konwersji: **mikrogram/kg mc./min → ml/min** (esmolol rozcieńczony do mocy 10 mg/ml)							
	500 mikrogramów / kg mc./min	50 mikrogramów/ kg mc./min	100 mikrogramów/kg mc./min	150 mikrogramów/kg mc./min	200 mikrogramów/kg mc./min	250 mikrogramó/kg mc./min	300 mikrogramów/kg mc./min
	tylko 1 minuta						
	ml/min	**ml/min**	**ml/min**	**ml/min**	**ml/min**	**ml/min**	**ml/min**
	2	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2
	2,25	0,225	0,45	0,675	0,9	1,125	1,35
	2,5	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5
	2,75	0,275	0,55	0,825	1,1	1,375	1,65
	3	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8
	3,25	0,325	0,65	0,975	1,3	1,625	1,95
	3,5	0,35	0,7	1,05	1,4	1,75	2,1
	3,75	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
	4	0,4	0,8	1,2	1,6	2	2,4
	4,25	0,425	0,85	1,275	1,7	2,125	2,55
	4,5	0,45	0,9	1,35	1,8	2,25	2,7
	4,75	0,475	0,95	1,425	1,9	2,375	2,85
	5	0,5	1	1,5	2	2,5	3
	5,25	0,525	1,05	1,575	2,1	2,625	3,15
	5,5	0,55	1,1	1,65	2,2	2,75	3,3
	5,75	0,575	1,15	1,725	2,3	2,875	3,45
	6	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6

Tabela konwersji: **mikrogram/kg mc./min → ml/h** (esmolol rozcieńczony do mocy 10 mg/ml)							
	500 mikrogramów/kg mc./min	50 mikrogramów/ kg mc./min	100 mikrogramów/kg mc./min	150 mikrogramów/kg mc./min	200 mikrogramów/kg mc./min	250 mikrogramów/kg mc./min	300 mikrogramów/kg mc./min
	tylko 1 minuta						
	ml/h	**ml/h**	**ml/h**	**ml/h**	**ml/h**	**ml/h**	**ml/h**
	120	12	24	36	48	60	72
	135	13,5	27	40,5	54	67,5	81
	150	15	30	45	60	75	90
	165	16,5	33	49,5	66	82,5	99
	180	18	36	54	72	90	108
	195	19,5	39	58,5	78	97,5	117
	210	21	42	63	84	105	126
	225	22,5	45	67,5	90	112,5	135
	240	24	48	72	96	120	144
	255	25,5	51	76,5	102	127,5	153
	270	27	54	81	108	135	162
	285	28,5	57	85,5	114	142,5	171
	300	30	60	90	120	150	180
	315	31,5	63	94,5	126	157,5	189
	330	33	66	99	132	165	198
	345	34,5	69	103,5	138	172,5	207
	360	36	72	108	144	180	216

Po nagłym odstawieniu esmololu u pacjentów nie zgłaszano objawów z odstawienia, które mogą wystąpić po nagłym odstawieniu beta-adrenolityków długotrwale stosowanych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Należy jednak zachować ostrożność podczas nagłego odstawiania infuzji esmololu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

TYCHYKARDIA OKOŁOPERACYJNA I NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Podczas leczenia tachykardii i (lub) nadciśnienia tętniczego w okresie okołooperacyjnym, można zastosować następujące schematy dawkowania.

a) W przypadku leczenia śródoperacyjnego - w trakcie znieczulenia, gdy konieczna jest natychmiastowa kontrola, iniekcja 80 mg w bolusie wykonywana przez 15 do 30 sekund, a następnie infuzja 150 mikrogramów/kg mc./min. Dostosowanie szybkości infuzji zgodnie z wymogiem do 300 mikrogramów/kg mc./min.
b) Po przebudzeniu z narkozy należy podać infuzję 500 mikrogramów/kg mc./min przez maksymalnie 4 minuty, a następnie infuzję 300 mikrogramów/kg mc./min.

c) W okresie pooperacyjnym, kiedy jest czas na dostosowanie dawkowania, należy podać 500 mikrogramów/kg mc./min jako dawkę nasycającą w ciągu jednej minuty przed każdym krokiem miareczkowania, aby uzyskać szybki początek działania. Należy użyć kroków miareczkowania 50, 100, 150, 200, 250 i 300 mikrogramów/kg mc./min przez cztery minuty, zatrzymując się na pożądanym efekcie terapeutycznym.

Zastąpienie terapii esmololem przez leki alternatywne

Po osiągnięciu odpowiedniej kontroli częstości pracy serca i stabilnego stanu klinicznego, przejście na alternatywne leki (leki przeciwarytmiczne i antagoniści kanału wapniowego) może zostać zrealizowane.

Kiedy esmolol jest zamieniany na leki alternatywne, lekarz powinien starannie przeanalizować etykietę leku alternatywnego, a dawkę esmololu należy zmniejszyć w następujący sposób:

1) W ciągu pierwszej godziny od podania pierwszej dawki alternatywnego leku, szybkość infuzji esmololu należy zmniejszyć o połowę (50%).

2) Po podaniu drugiej dawki alternatywnego leku, odpowiedź pacjenta powinna być nadzorowana i jeżeli zadowalająca kontrola utrzymuje się przez pierwszą godzinę, należy przerwać infuzję esmololu.

Dodatkowe informacje na temat dawkowania: Gdy osiągnięty zostanie pożądany efekt leczniczy lub punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa (np. obniżone ciśnienie krwi), należy pominąć dawkę nasycającą i zmniejszyć zwiększanie dawki infuzji podtrzymującą do 12,5-25 mikrogramów/kg mc./min. Także w razie potrzeby zwiększyć odstęp pomiędzy krokami miareczkowania z pięciu do dziesięciu minut.

ESMOCARD należy odstawić, jeżeli częstość akcji serca i ciśnienia krwi szybko zbliża się lub przekracza granice bezpieczeństwa, a następnie kiedy częstość akcji serca i ciśnienie krwi powróci do dopuszczalnego poziomu wznowić podawanie w mniejszej dawce bez infuzji nasycającej .

Osoby w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono jeszcze specjalnych badań u osób w podeszłym wieku. Jednakże, analiza danych u 252 pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia nie wykazała zmian w działaniu farmakodynamicznym w porównaniu z danymi u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Pacjenci z niewydolnością nerek
U pacjentów z niewydolnością nerek konieczna jest ostrożność, gdy esmolol jest podawany w infuzji, ponieważ kwaśny metabolit jest wydalany przez nerki. Wydalanie kwaśnego metabolitu jest znacznie mniejsze u chorych z zaburzeniami czynności nerek, z około dziesięciokrotnie wydłużonym okresem półtrwania niż w warunkach prawidłowych, i znacznie podwyższonym stężeniem w osoczu.

Pacjenci z niewydolnością wątroby
W przypadku niewydolności wątroby nie ma specjalnych środków ostrożności, ponieważ esterazy w czerwonych krwinkach odgrywają główną rolę w metabolizmie esmololu.

Dzieci (w wieku poniżej 18 lat):
Istnieją ograniczone dane na temat stosowaniu chlorowodorku esmololu u dzieci (patrz punkt 5.1 i 5.2). Dostępne dane nie potwierdzają bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci i dlatego też stosowanie nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na esmololu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- ciężka bradykardia (mniej niż 50 uderzeń na minutę)
- zespół „chorej zatoki"; ciężkie zaburzenia przewodzenia węzła przedsionkowo-komorowego (bez stymulatora); bok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- wstrząs kardiogenny
- ciężkie niedociśnienie
- jawna niewydolność serca
- nieleczony guz chromochłonny
- nadciśnienie płucne
- ostry napad astmatyczny
- kwasica metaboliczna

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

ESMOCARD 2500 MG/ML, KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZWORU DO WSTRZYKIWAŃ NALEŻY ROZCIEŃCZYĆ I UŻYĆ NATYCHMIAST PO OTWARCIU (patrz punkt 6).

Nieprawidłowe rozcieńczenie produktu ESMOCARD może spowodować ciężkie przedawkowanie. To przedawkowanie może skutkować śmiercią lub trwałym kalectwem (patrz punkt 4.9).

Produkt ESMOCARD zawiera etanol 96% i glikol propylenowy.
W sporządzonym roztworze zawartość etanolu jest mniejsza niż 100 mg.

Zaleca się stopniowe kończenie infuzji ze względu na ryzyko tachykardii „z odbicia".

Esmololu chlorowodorek należy stosować ostrożnie u chorych na cukrzycę lub w przypadku hipoglikemii:
Nasilenie hipoglikemii jest mniejsze niż obserwowane w przypadku mniej kardioselektywnych beta-adrenolityków. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy zwiastujące hipoglikemii, takie jak tachykardia.
Nie dotyczy to jednak zawrotów głowy i nasilonego pocenia.

Najczęściej stwierdzanym działaniem niepożądanym jest niedociśnienie tętnicze, które szybko ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniem produktu. U pacjentów z niskim ciśnieniem skurczowym krwi, należy zachować szczególną ostrożność podczas dostosowywania dawkowania i podczas infuzji podtrzymującej.

Zaleca się ciągłe monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi i zapisu EKG u wszystkich pacjentów leczonych esmololem. W przypadku epizodu niedociśnienia szybkość infuzji należy zmniejszyć lub jeśli to konieczne, przerwać infuzję.

Ze względu na negatywny wpływ na czas przewodzenia, beta-adrenolityki należy podawać ostrożnie u pacjentów z blokiem serca I stopnia.

Osoby w podeszłym wieku powinny być leczone ostrożnie, począwszy od mniejszych dawek, ale tolerancja u osób w podeszłym wieku jest zazwyczaj dobra.

Beta-adrenolityki mogą zwiększyć liczbę i czas trwania napadów dławicy piersiowej u pacjentów z dławicą Prinzmetala z powodu zwężenia naczyń wieńcowych serca za pośrednictwem receptorów alfa. Nieselektywne beta-adrenolityki nie powinny być stosowane u tych pacjentów, a selektywne beta 1-adrenolityki tylko z największą ostrożnością.
Stymulacja współczulna jest konieczna w podtrzymaniu czynności układu krążenia w zastoinowej niewydolności serca, a blokada receptorów beta niesie potencjalne zagrożenie dalszego osłabienia kurczliwości mięśnia sercowego i nasilenia objawów niewydolności. Dalsze osłabienie kurczliwości mięśnia sercowego lekami blokującymi receptory beta przez pewien czas może w niektórych przypadkach prowadzić do niewydolności serca. Przy pierwszych oznakach lub objawach niewydolności serca, należy odstawić esmolol. Mimo, że odstawienie może być wystarczające ze względu na krótki okres półtrwania esmololu, należy również rozważyć właściwe leczenie (patrz punkt 4.9).

Decyzję o zastosowaniu esmololu do kontroli czynności komór u chorych z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca należy podejmować ostrożnie, gdy pacjent jest niewydolny hemodynamicznie lub przyjmuje inne leki zmniejszające wszystkie lub którykolwiek z poniższych: opór obwodowy, wypełnianie serca, kurczliwość mięśnia sercowego lub przewodnictwo impulsów elektrycznych w mięśniu sercowym. Pomimo szybkiego początku działania i wyrównywania zaburzeń przez esmolol, zgłoszono kilka przypadków śmierci w złożonych stanach klinicznych, gdzie esmolol był prawdopodobnie używany do kontroli rytmu komór.

Na ogół u pacjentów z chorobą obturacyjną oskrzeli nie należy stosować beta-adrenolityków. Ze względu na selektywność w stosunku do receptora $beta_1$ oraz łatwość w miareczkowaniu, esmolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami obturacyjnymi oskrzeli. Jednak, ponieważ selektywność $beta_1$ nie jest całkowita, esmolol należy ostrożnie miareczkować w celu uzyskania możliwie najniższej skutecznej dawki. W przypadku skurczu oskrzeli, infuzję należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby podać antagonistę receptora $beta_2$.

Jeśli pacjent stosuje już lek pobudzający receptor beta-2, może być konieczna ponowna ocena dawki tego leku.

Esmolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ze świszczącym oddechem i astmy oskrzelową w wywiadzie.
U pacjentów z łuszczycą lub łuszczycą w wywiadzie, podawanie esmololu chlorowodorku należy starannie rozważyć, jak należy to robić w każdym przypadku.

U pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chromanie przestankowe), beta-adrenolityki należy stosować z dużą ostrożnością, ponieważ może wystąpić nasilenie tych zaburzeń.

Beta-adrenolityki mogą wywoływać bradykardię. Jeśli tętno spada poniżej 50-55 uderzeń na minutę w spoczynku i pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć.

Beta-adrenolityki mogą zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Infuzja roztworu o stężeniu 20 mg/ml wiązała się ze znacznym podrażnieniem żył i zakrzepowym zapaleniem żył u zwierząt i człowieka. Wynaczynienie roztworu o stężeniu 20 mg/ml może prowadzić do cieżkich reakcji miejscowych oraz ryzyka martwicy skóry.

Reakcje miejscowe zgłaszano również po infuzji stężenia 10 mg/ml. Dlatego też należy unikać infuzji do małych żył lub przez igły typu „motylek”.

<u>Stosowanie produktu leczniczego u dzieci (w wieku poniżej 18 roku życia):</u>
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności esmololu chlorowodorku u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Antagoniści kanału wapniowego, jak werapamil i w mniejszym stopniu diltiazem, mają negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, esmolol należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z werapamilem u pacjentów z zaburzoną czynnością komór. Takiego leczenia skojarzonego nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia, a esmololu nie należy stosować w ciągu 48 godzin od odstawienia werapamilu.
Antagoniści kanału wapniowgo, jak pochodne dihydropirydyny (np. nifedypina), mogą zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia. U pacjentów z niewydolnością serca, którzy są leczeni antagonistą kanału wapniowego, leczenie beta-adrenolitykami może prowadzić do niewydolności serca. Zaleca się staranne miareczkowanie produktu Esmocard oraz odpowiednie monitorowanie parametrów hemodynamicznych.

Jednoczesne stosowanie esmololu i leków przeciwarytmicznych klasy I (np. dizopiramid i chinidyna), a także amiodaronu może zarówno wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego jak i wywołać ujemne działanie inotropowe.

Jednoczesne stosowanie esmololu i insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych może nasilać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi (zwłaszcza nieselektywne beta-adrenolityki). Blokada receptorów beta-adrenergicznych może uniemożliwić wystąpienie objawów hipoglikemii (tachykardii).

Leki znieczulające
W sytuacji, gdy nie ma pewności co do wypełnienia łożyska naczyniowego lub jednocześnie stosowane są leki przeciwnadciśnieniowe, może wystąpić osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia.
Kontynuacja blokady receptorów beta zmniejsza ryzyko wystąpienia arytmii podczas indukcji i intubacji. Należy poinformować anestezjologa, gdy pacjent otrzymuje beta-adrenolityk oprócz esmololu. Hipotensyjne działanie wziewnych środków znieczulających może zostać zwiększone w obecności esmololu. Dawki wszystkich leków mogą być modyfikowane w celu utrzymania odpowiedniej hemodynamiki.

Jednoczesne stosowanie produktu Esmocard z lekami blokującymi zwoje nerwowe może nasilić efekt hipotensyjny.

NLPZ mogą zmniejszać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania flokafeniny lub amisulprydu jednocześnie z beta-adrenolitykami.

Jednoczesne stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, barbituranów i pochodnych fenotiazyny, jak również innych leków przeciwnadciśnieniowych może nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi. Dawkowanie produktu Esmocard należy zmniejszyć, aby uniknąć nieoczekiwanego niedociśnienia.

Leki sympatykomimetyczne mogą zmniejszać działanie leków beta-adrenolitycznych.

Leki zmniejszające wydzielanie katecholamin, np. rezerpina, mogą wykazywać działanie addytywne kiedy podawane są jednoczesnie z beta-adrenolitykami. Pacjenci leczeni równocześnie produktem Esmocard oraz lekiem zmniejszającym wydzielanie katecholamin powinni być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia niedociśnienia lub znaczącej bradykardii, co może powodować zawroty głowy, omdlenie lub niedociśnienie ortostatyczne.

Jednoczesne stosowanie klonidyny i beta-adrenolityków zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego "z odbicia". Gdy klonidyna jest stosowana jednocześnie z nieselektywnymi beta-adrenolitykami, takimi jak propranolol, leczenie klonidyną powinno być kontynuowane przez jakiś czas po zakończeniu leczenia beta-adrenolitykiem.

Dane z badania interakcji pomiędzy produktem Esmocard i warfaryną wykazały, że jednoczesne podawanie produktu Esmocard i warfaryny nie zmienia stężenia warfaryny. Stężenia produktu Esmocard były jednak niejednoznacznie wyższe podczas podawania z warfaryną.

Kiedy digoksyna i Esmocard były jednocześnie podawane dożylnie zdrowym ochotnikom, wystąpił 10-20% wzrost stężenia digoksyny we krwi w niektórych punktach czasu. Jednoczesne stosowanie glikozydów naparstnicy i produktu Esmocard może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Digoksyna nie wpłynęła na farmakokinetykę produktu Esmocard.

Po zbadaniu reakcji po dożylnym podaniu morfiny i produktu Esmocard osobom zdrowym, nie zauważono wpływu na stężenie morfiny we krwi. Stężenie produktu Esmocard we krwi w stanie równowagi dynamicznej zwiększyło się o 46% w obecności morfiny, ale żadne inne parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie.

Wpływ produktu Esmocard na czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej chlorkiem suksametonium przebadano u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym. Esmocard nie miał wpływu na czas rozpoczęcia blokady nerwowo-mięśniowej przez chlorek suksametonium, ale czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej został przedłużony z 5 minut do 8 minut.

Mimo, że interakcje zaobserwowane w badaniach warfaryny, digoksyny, morfiny lub chlorku suksametonium nie mają istotnego znaczenia klinicznego, produkt Esmocard należy miareczkować ostrożnie u pacjentów leczonych jednocześnie warfaryną, digoksyną, morfiną lub chlorkiem suksametonium.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Esmolol nie jest zalecany w czasie ciąży.

Nie ma wystarczających danych do ustalenia ewentualnych szkodliwych skutków stosowania esmololu w czasie ciąży. Jak dotąd nic nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad rozwojowych u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3.). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. W oparciu o działanie farmakologiczne, w późniejszym okresie ciąży, powinny być brane pod uwagę działania niepożądane na płód i noworodka (zwłaszcza hipoglikemia, niedociśnienie tętnicze i bradykardia).

Beta-adrenolityki zmniejszają krążenie w łożysku.

Jeśli leczenie esmololem uważa się za konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. Noworodek musi być ściśle monitorowany.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy esmolol przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania esmololu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku działań niepożądanych, dawkę esmololu można zmniejszyć lub produkt odstawić.

Działania niepożądane w większości przypadków były łagodne i przemijające. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest niedociśnienie tętnicze.

W celu sklasyfikowania występowania działań niepożądanych zastosowano następującą terminologię:

Bardzo często (≥ 1/10)
Często (≥1/100 do < 1/10)
Niezbyt często (≥1/1000 do < 1/100)
Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego
- Często: parestezje, zaburzenia uwagi, zawroty głowy[1], senność, ból głowy
- Niezbyt często: drgawki, omdlenie, zaburzenia smaku, zaburzenia mowy

Zaburzenia serca
- Niezbyt często: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy
- Bardzo rzadko: zahamowanie zatokowe, asystolia

Zaburzenia oka:
- Niezbyt często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
- Niezbyt często: skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność, uczucie zatkanego nosa, obrzęk płuc, rzężenia

Zaburzenia żołądka i jelit
- Często: nudności, wymioty
- Niezbyt często: niestrawność, zaparcia, suchość w ustach, bóle brzucha

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
- Niezbyt często: zatrzymanie moczu

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
- Bardzo często: obfite pocenie
- Niezbyt często: rumień[2], przebarwienie skóry[2],
- Bardzo rzadko: martwica skóry z powodu wynaczynienia[2]
- Nie znana: łuszczyca[3]

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
- Niezbyt często: Ból mięśniowo-szkieletowy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
- Często: jadłowstręt

Zaburzenia naczyniowe
- Bardzo często: niedociśnienie
- Niezbyt często: niedokrwienie obwodowe, bladość, uderzenia gorąca
- Bardzo rzadko: zakrzepowe zapalenie żył[2]

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
- Często: osłabienie, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu infuzji, zapalenie w miejscu infuzji, stwardnienie w miejscu infuzji
- Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, obrzęk[2], ból[2], pieczenie w miejscu infuzji, gorączka i dreszcze

Zaburzenia psychiczne
- Często: depresja, lęk, stan splątania, pobudzenie
- Niezbyt często: zaburzenia myślenia

1 Zawroty głowy i obfite pocenie mają związek z objawowym niedociśnieniem.
2 W związku z miejscowymi reakcjami na wstrzykiwanie oraz infuzję.
3 Beta-adrenolityki, jako grupa leków mogą w niektórych przypadkach powodować łuszczycę lub nasilać jej objawy.

4.9 Przedawkowanie

Miały miejsce przypadki masywnego przypadkowego przedawkowania esmololu. Niektóre z przedawkowań były śmiertelne, podczas gdy inne doprowadziły do trwałego kalectwa. Dawki podane w bolusie w zakresie od 625 mg do 2,5 g (12,5-50 mg kg mc.) były śmiertelne.

Objawy
W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogenny, zatrzymanie akcji serca, skurcz oskrzeli, niewydolność oddechowa, utrata przytomności do śpiączki, drgawki, nudności, wymioty, hipoglikemia i hiperkaliemia.

Ze względu na krótki okres półtrwania z fazie eliminacji produktu ESMOCARD proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań (około 9 minut), pierwszym krokiem w leczeniu zatrucia jest zaprzestanie podawania produktu. Czas potrzebny do ustąpienia objawów przedawkowania zależeć będzie od ilości podanego produktu ESMOCARD. Może to trwać dłużej niż 30 minut od przerwania na poziomie dawek terapeutycznych. Może być konieczne sztuczne oddychanie. Na podstawie obserwowanych efektów klinicznych, należy również uwzględnić następujące postępowanie ogólne:

Bradykardia: atropinę lub inny lek przeciwcholinergiczny należy podać dożylnie. Gdy bradykardia nie może być skutecznie wyleczona, konieczny może być stymulator serca.

Skurcz oskrzeli: Należy podawać beta-2 sympatykomimetyki w nebulizacji . Jeśli takie postępowanie jest niewystarczające, należy rozważyć dożylne podanie beta-2 sympatykomimetyku lub aminofiliny.

Objawowe niedociśnienie tętnicze: należy podać dożylnie płyny i (lub) leki presyjne.

Depresja układu sercowo-naczyniowego lub wstrząs kardiogenny: można podać leki moczopędne lub sympatykomimetyki. Dawka sympatykomimetyków (w zależności od objawów: dobutamina, dopamina, noradrenalina, izoprenalina, itd.) zależy od efektu leczniczego.

W przypadku, gdy dalsze leczenie jest konieczne, można podać dożylnie następujące leki:
- atropinę: 0,5-2 mg
- leki inotropowe
- jony wapniowe

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Beta-adrenolityki, selektywne
Kod ATC: C07AB09

Esmolol jest kardioselektwynym inhibitorem receptorów beta, podawanym pozajelitowo.

W dawkach terapeutycznych esmolol nie posiada istotnej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA) i nie ma właściwości stabilizujących błonę (znieczulenie miejscowe).

W oparciu o właściwości farmakologiczne esmolol ma szybkie i krótkie działanie, jego dawka może być szybko dostosowana:
- Po podaniu dużej dawki początkowej stężenie w osoczu, w stanie równowagi dynamicznej uzyskuje się w ciągu 5 minut (bez dawki początkowej w ciągu 30 minut). Jednak działanie terapeutyczne jest osiągane szybciej, niż stałe stężenie w osoczu. Szybkość infuzji może być skorygowana w celu uzyskania pożądanego efektu farmakologicznego.

Esmololu chlorowodorek wywołuje typowe dla beta-adrenolityków działanie hemodynamiczne i elektrofizjologiczne:
- Zwolnienie rytmu serca w czasie odpoczynku i wysiłku
- Zwolnienie przyspieszonego przez izoprenalinę rytmu serca
- Wydłużenie okresu refrakcji w węźle zatokowo-przedsionkowym
- Wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego
- Wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego w trakcie prawidłowego rytmu zatokowego i podczas stymulacji przedsionków bez opóźnienia w pęczku Hisa-Purkinjego
- Wydłużenie odstępu PQ, wywołanie bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia
- Wydłużenie czynnościowego okresu refrakcji przedsionków i komór
- Negatywny wpływ inotropowy ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej
- Obniżenie ciśnienia krwi

Stosowanie u dzieci
Przeprowadzono niekontrolowane placebo farmakokinetyczne badania skuteczności u 26 dzieci w wieku od 2-16 lat z częstoskurczem nadkomorowym. Podano dawkę nasycającą 1000 mikrogramów/kg mc. esmololu, a następnie infuzję ciągłą 300 mikrogramów/kg mc./min. Ustąpienie częstoskurczu nadkomorowego wystąpiło u 65 % pacjentów w ciągu 5 minut od rozpoczęcia podawania esmololu. W randomizowanym, lecz niekontrolowanym placebo badaniu porównującym dawki, skuteczność oceniano u 116 pacjentów w wieku od 1 tygodnia do 7 lat z nadciśnieniem tętniczym po korekcji koarktacji aorty. Pacjenci otrzymali początkową infuzję 125 mikrogramów/kg mc., 250 mikrogramów/kg mc., lub 500 mikrogramów/kg mc., następnie infuzję ciągłą odpowiednio 125 mikrogramów/kg mc./min, 250 mikrogramów/kg mc./ min lub 500 mikrogramów/kg mc./ min. Nie obserwowano istotnych różnic w działaniu hipotensyjnym pomiędzy 3 grupami dawek. W sumie 54 % chorych wymagało leku innego niż esmolol do osiągnięcia zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego. Nie zaobserwowano widocznej różnicy pomiędzy różnymi grupami dawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kinetyka esmololu jest liniowa u zdrowych osób dorosłych, stężenie w osoczu jest proporcjonalne do dawki. Jeśli nie jest stosowana dawka nasycająca, wtedy stężenie w stanie równowagi dynamicznej we krwi jest osiągane w ciągu 30 minut po dawkach od 50 do 300 mikrogramów/kg mc./min.
Okres półtrwania w fazie dystrybucji esmololu chlorowodorku jest bardzo krótki, około 2 minut.

Objętość dystrybucji wynosi 3,4 l/kg mc.

Esmololu chlorowodorek jest metabolizowany przez esterazy do kwaśnych metabolitów (ASL-8123) i metanolu. Następuje to poprzez hydrolizę grupy estrowej przez esterazy w krwinkach czerwonych.

Metabolizm esmololu chlorowodorku nie zależy od dawki w zakresie 50 do 300 mikrogramów/kg mc./min.

Esmololu chlorowodorek w 55 % wiąże się z białkami ludzkiego osocza w porównaniu z 10 % kwaśnego metabolitu.

Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi około 9 minut.

Całkowity klirens wynosi 285 ml/kg mc./min, co jest niezależne od krążenia wątrobowego lub innego narządu. Esmololu chlorowodorek jest wydalany przez nerki, częściowo niezmieniony (mniej niż 2 % podanej ilości), częściowo w postaci kwaśnego metabolitu, który ma słabą (mniej niż 0,1 % esmololu) aktywność beta-adrenolityczną. Kwaśny metabolit wydalany jest z moczem, a jego okres półtrwania wynosi około 3,7 godziny.

Dzieci
Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u 22 dzieci w wieku od 3-16 lat. Podano dawkę nasycającą 1000 mikrogramów/kg mc. esmololu, a następnie infuzję ciągłą 300 mikrogramów/kg mc./min. Obserwowano średni całkowity klirens na poziomie 119 ml/kg mc./min, średnią objętość dystrybucji 283 ml/kg mc., oraz średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji 6,9 min, co wskazuje, że kinetyka esmololu u dzieci jest podobna jak u dorosłych. Jednak zaobserwowano dużą zmienność osobniczą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego. U królików zaobserwowano toksyczny wpływ na zarodek (zwiększenie częstości resorpcji płodu), który był prawdopodobnie spowodowany esmololem. Efekt ten obserwowano w dawkach co najmniej 10 razy większych, niż dawka terapeutyczna. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu esmololu na płodność oraz w okresie okołoporodowym i poporodowym. Esmolol nie wykazywał działania mutagennego w kilku układowych badaniach *in vitro* oraz *in vivo*. Bezpieczeństwo esmololu nie zostało przebadane w badaniach długoterminowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy 99%
Glikol propylenowy
Etanol 96%
Kwas solny 10%
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt ESMOCARD, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozcieńczyć przed podaniem.
Nie wolno mieszać produktu ESMOCARD, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań z innymi produktami leczniczymi ani z roztworami węglanu sodu, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Podawany produkt jest fizykochemicznie stabilny przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Prawidłowo czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C, chyba że otwarcie odbyło się w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania sporządzonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda 10 ml ampułka roztworu zawiera 2500 mg esmololu chlorowodorku (250 mg/ml).
Ampułka z bezbarwnego szkła (typu I) z obrączką do przełamania zawiera 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Ampułka jest zapakowana w tekturowe pudełko.

Wielkość opakowania: 1 ampułka w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

SUBSTANCJI CZYNNEJ O STĘŻENIU 2500 MG/10 ML ZAWARTEJ W AMPUŁCE NIE WOLNO PODAĆ BEZPOŚREDNIO DOŻYLNIE.

Należy rozcieńczyć zawartość 2 ampułek do 500 ml za pomocą odpowiedniego rozcieńczalnika, aby otrzymać stężenie 10 mg/ml.

Produkt ESMOCARD, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można podać po rozcieńczeniu w butelkach szklanych lub z PVC.

Produkt ESMOCARD, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można stosować po rozcieńczeniu następującymi, powszechnie stosowanymi płynami dożylnymi, w butelkach szklanych lub PVC, jeżeli stężenie esmololu chlorowodorku wynosi 10mg/ml.

5% roztwór glukozy
5% roztwór glukozy w roztworze Ringera
5% roztwór glukozy w 0,45% roztworze NaCl
5% roztwór glukozy w 0,9% roztworze NaCl
5% roztwór glukozy w roztworze Ringera z mleczanami
Roztwór Ringera z mleczanami
0,45% roztwór NaCl
0,9% roztwór NaCl
KCl (40 mEq/l) w roztworze glukozy

Sporządzony roztwór należy obejrzeć przed podaniem, czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie jest przebarwiony. Wolno stosować tylko roztwór przejrzysty i bezbarwny.
Niewykorzystany roztwór oraz pojemniki należy usuwać zgodnie z obowiązującymi lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14786

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

11.08.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2009