

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Esmocard Lyo 2500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica od 50 ml sadrži 2500 mg esmoloklorida.

1 ml pripremljenog koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg esmoloklorida (50 mg/ml).

1 ml razrijeđene otopine za infuziju sadrži 10 mg esmoloklorida (10 mg/ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak je bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Esmoloklorid indiciran je za liječenje supraventrikularne tahikardije (osim za sindrome preekscitacije) i za brzu kontrolu srčane frekvencije u bolesnika s fibrilacijom atrijske ili undulacijom atrijske u perioperacijskim, poslijeoperacijskim ili drugim okolnostima, kad je poželjna kratkotrajna kontrola srčane frekvencije pomoću kratkodjelujućeg lijeka.

Esmoloklorid također je indiciran kod tahikardije i hipertenzije koje nastaju u perioperacijskom razdoblju i u nekompensiranoj sinusnoj tahikardiji kad je, prema prosudbi liječnika, potrebno specifično liječenje zbog ubrzanog rada srca.

Esmoloklorid nije namijenjen za kroničnu primjenu.

4.2. Doziranje i način primjene

Esmocard Lyo 2500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se prije primjene otopiti i razrijediti. Točne upute za uporabu nalaze se u dijelu 6.6.

Esmocard Lyo 2500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se otopiti, razrijediti i primijeniti odmah nakon otvaranja (vidjeti dijelove 4.4. i 6.). Otopite sadržaj dvije bočice s po 50 ml odgovarajuće otopine i razrijedite otopljene sadržaje obje bočice do 500 ml odgovarajućom otopinom kako biste dobili koncentraciju od 10 mg/ml, vidjeti također dio 6.6. Primjena neispravno razrijeđenog Esmocard Lyo 2500 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4.).

SUPRAVENTRIKULARNA TAHIARITMIJA

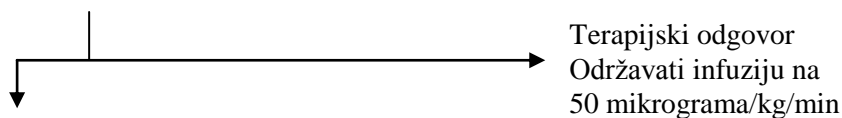
Dozu esmolola treba individualno titrirati. Primjenjuje se početna doza, nakon koje slijedi doza održavanja.

Djelotvorna doza esmoloklorida iznosi od 50 do 200 mikrograma/kg/min, premda su se primjenjivale i doze od 300 mikrograma/kg/min. U nekoliko je bolesnika bila prikladna i prosječna djelotvorna doza

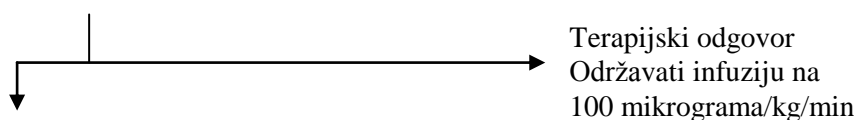
od 25 mikrograma/kg/min.

Dijagram uvođenja i održavanja terapije

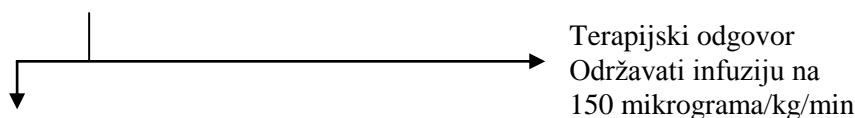
Infuzija udarne doze od
500 mikrograma/kg/min tijekom 1 minute,
a ZATIM 50 mikrograma/kg/min tijekom 4 minute



Neodgovarajući terapijski odgovor tijekom 5 minuta
Ponoviti 500 mikrograma/kg/min tijekom 1 minute
Povećati infuziju održavanja na 100 mikrograma/kg/min tijekom 4 minute



Neodgovarajući terapijski odgovor tijekom 5 minuta
Ponoviti 500 mikrograma/kg/min tijekom 1 minute
Povećati infuziju održavanja na 150 mikrograma/kg/min tijekom 4 minute



Neodgovarajući terapijski odgovor
Ponoviti 500 mikrograma/kg/min tijekom 1 minute
Povećati i zadržati infuziju održavanja na 200 mikrograma/kg/min

Kako se približavate željenoj brzini rada srca ili granici sigurnosti (npr., snižen krvni tlak), **IZOSTAVITE** udarnu dozu infuzije i **smanjite** dozu **održavanja** s 50 mikrograma/kg/min na 25 mikrograma/kg/min ili manje. Po potrebi se interval između titracijskih koraka može produljiti s 5 na 10 minuta.

NAPOMENA: Nije pokazano da doze održavanja veće od 200 mikrograma/kg/min imaju značajno veći terapijski učinak, a sigurnost primjene doza većih od 300 mikrograma /kg/min nije ispitana.

U slučaju nuspojava, doza esmolola može se smanjiti ili se njegova primjena može prekinuti. Nuspojave bi se trebale povući tijekom 30 minuta.

Ukoliko se razvije reakcija na mjestu primjene infuzije treba odabrati drugo mjesto primjene infuzije, potreban je oprez kako bi se spriječila ekstrasvazacija otopine.

Primjena infuzije esmolola koja traje dulje od 24 sata nije detaljno ispitivana. Infuziju u trajanju duljem od 24 sata treba primijeniti s oprezom.

Tablica za pretvorbu jedinica: mikrogram/kg/min → ml/min (esmolol razrijeđen do jačine 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/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

Tablica za pretvorbu jedinica: mikrogram/kg/min → ml/h (esmolol razrijeđen do jačine 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/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

Nije zabilježeno da nagli prekid primjene esmolola u bolesnika izaziva simptome ustezanja, koji se mogu pojaviti kod naglog prekida primjene beta blokatora u slučaju kronične primjene u bolesnika s koronarnom bolesti. Međutim, ipak je potreban oprez kod naglog prekida infuzije esmolola u bolesnika s koronarnom bolesti.

PERIOPERATIVNA TAHIKARDIJA I HIPERTENZIJA

Kod liječenja tahikardije i/ili hipertenzije u perioperativnom razdoblju, mogu se koristiti sljedeći režimi doziranja:

- a) Za intraoperacijsko liječenje – kad tijekom anestezije treba odmah uspostaviti kontrolu, primjenjuje se injekcija od 80 mg u bolusu u trajanju od 15 do 30 sekundi, a zatim 150 mikrograma/kg/min u infuziji. Brzina infuzije titrira se po potrebi do 300 mikrograma/kg/min.
- b) Nakon buđenja bolesnika iz anestezije, primjenjuje se infuzija od 500 mikrograma/kg/min u trajanju do 4 minute, a zatim infuzija od 300 mikrograma/kg/min.
- c) U poslijeoperacijskom tijeku kad ima vremena za titraciju, primjenjuje se udarna doza od 500 mikrograma/kg/min tijekom jedne minute prije svake titracijske doze za postizanje brzog početka djelovanja. Za titraciju koristite doze od 50, 100, 150, 200, 250 i 300 mikrograma/kg/min koje se primjenjuju tijekom četiri minute, a prestaju se primjenjivati kad je postignut željeni terapijski učinak.

Zamjena esmolola alternativnim lijekovima

Nakon postizanja odgovarajuće kontrole brzine rada srca i stabilizacije kliničkog statusa, mogu se početi primjenjivati alternativni lijekovi (antiaritmiци ili antagonisti kalcija).

Kad se esmolol zamjenjuje alternativnim lijekovima, liječnik mora pažljivo proučiti značajke alternativnog lijeka i smanjiti dozu esmolola na sljedeći način:

- 1) Tijekom prvog sata nakon prve doze alternativnog lijeka, brzina infuzije esmolola mora se smanjiti za pola (50%).
- 2) Nakon primjene druge doze alternativnog lijeka, treba pratiti terapijski odgovor bolesnika i ukoliko se odgovarajuća kontrola održi tijekom prvog sata, treba prekinuti infuziju esmolola.

Dodatne informacije o doziranju: kako se približavate željenom terapijskom učinku ili granici sigurnosti (npr., snižen krvni tlak), izostavite udarnu dozu i smanjite dozu održavanja na 12,5 – 25 mikrograma/kg/min. Također, ukoliko želite možete povećati vremenski razmak između titracijskih koraka s pet na deset minuta.

Esmocard Lyo se mora prestati primjenjivati kad se brzina rada srca ili krvni tlak brzo približavaju ili prijeđu granicu sigurnosti, a zatim se može ponovno početi primjenjivati bez udarne doze, pri nižoj dozi, nakon što se brzina rada srca ili krvni tlak vrate na prihvatljive vrijednosti.

Stariji bolesnici

Još nisu provedena posebna ispitivanja u starijih bolesnika. Međutim, analiza podataka 252 bolesnika iznad 65 godina starosti pokazala je da nije bilo razlika u farmakodinamičkim učincima u usporedbi s podacima bolesnika ispod 65 godina starosti.

Bolesnici sa zatajenjem bubrega

Potreban je oprez kad se esmolol u infuziji primjenjuje u bolesnika sa zatajenjem bubrega, budući da se kiseli metabolit izlučuje putem bubrega. Izlučivanje kiselog metabolita značajno je smanjeno u bolesnika s bolesti bubrega. Poluvrijeme eliminacije povećano je otprilike deset puta iznad normale, a razine u plazmi znatno povišene.

Bolesnici sa zatajenjem jetre

U slučaju zatajenja jetre nisu potrebne posebne mjere opreza, budući da esteraze u crvenim krvnim stanicama imaju glavnu ulogu u metabolizmu esmolola.

Pedijatrijska populacija (u dobi do 18 godina starosti)

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni esmololklorida kod djece (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.). Dostupni podaci ne govore u prilog djelotvornosti i sigurnosti njegove primjene u pedijatrijske populacije, pa se stoga takva primjena ne preporučuje.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teška bradikardija (manje od 50 otkucaja u minuti)
- „Sick sinus” sindrom; teški poremećaj provođenja kroz AV čvor (bez električnog stimulatora srca); AV blok 2. ili 3. stupnja
- kardiogeni šok
- teška hipotenzija
- manifestno zatajenje srca
- neliječeni feokromocitom
- plućna hipertenzija
- akutni astmatski napadaj

- metabolička acidoza

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Esmocard Lyo 2500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se otopiti, razrijediti i primijeniti odmah nakon otvaranja (vidjeti dio 6.).

Neispravno razrjeđivanje Esmocarda Lyo može dovesti do teškog predoziranja. Ovakvo predoziranje može imati smrtni ishod ili uzrokovati trajnu invalidnost (vidjeti dio 4.9.).

Savjetuje se postupni prestanak primjene infuzije, zbog rizika od povratne tahikardije.

Esmololklorid mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika sa šećernom bolesti ili u slučaju hipoglikemije.

Težina hipoglikemije je slabije izražena nego kod manje kardioselektivnih beta blokatora. Beta blokatori mogu prikriti prodromalne simptome hipoglikemije, kao što je tahikardija.

Omaglica i znojenje, međutim, ipak mogu biti prisutni.

Najčešće primijećena nuspojava je hipotenzija, koja brzo prestaje smanjenjem doze ili prekidom primjene. U bolesnika s niskim sistoličkim krvnim tlakom potreban je poseban oprez kod prilagođavanja doze i tijekom infuzije održavanja.

Savjetuje se neprekidno pratiti krvni tlak i EKG u svih bolesnika koji se liječe esmololom. U slučaju hipotenzivne epizode, brzina infuzije mora se smanjiti ili, po potrebi, prekinuti.

Zbog svog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta blokatori moraju se davati s oprezom bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

Starije bolesnike treba liječiti s oprezom i početi s nižom dozom, ali podnošljivost u starijih bolesnika obično je dobra.

Beta blokatori mogu povećati broj i trajanje anginoznih napada u bolesnika s Prinzmetalovom anginom, zbog neometane vazokonstrikcije koronarnih arterija posredovane alfa receptorima. Neselektivni beta blokatori ne smiju se primjenjivati u ovih bolesnika, dok se beta₁ selektivni blokatori smiju primjenjivati samo uz krajnji oprez.

Premda je simpatička stimulacija neophodna za poticanje cirkulatorne funkcije kod kongestivnog zatajenja srca, beta blokada nosi mogući rizik od daljnje depresije kontraktilnosti miokarda i izazivanja još težeg zatajenja. Kontinuirana depresija miokarda beta blokatorima tijekom određenog razdoblja u nekim slučajevima može dovesti do srčanog zatajenja. Kod prvog znaka ili simptoma prijetećeg zatajenja srca, potrebno je prekinuti primjenu esmolola. Premda prekid primjene može biti dovoljan zbog kratkog poluvremena eliminacije esmolola, može se razmotriti i primjena specifičnih lijekova (vidjeti dio 4.9.).

Primjenu esmolola, radi kontrole ventrikularnog odgovora u bolesnika sa supraventrikularnim aritmijama, treba poduzeti s oprezom kad je bolesnik hemodinamski ugrožen ili uzima druge lijekove koji smanjuju jedan ili sve od sljedećih parametara: periferni otpor, punjenje srca, kontraktilnost miokarda ili širenje električnih impulsa kroz miokard. Unatoč brzom početku i prestanku djelovanja esmolola, zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva u kompliciranim kliničkim stanjima gdje je esmolol vjerojatno korišten za kontrolu frekvencije ventrikula.

Bolesnici s bronhoopstruktivnom bolesti općenito ne smiju primati beta blokatore. Zbog svoje relativne selektivnosti za beta₁ receptore i titrabilnosti, esmolol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s bronhoopstrukcijom. Međutim, kako selektivnost esmolola za beta₁ receptore nije potpuna esmolol se mora pažljivo titrirati kako bi se dobila najniža moguća djelotvorna doza. U slučaju bronhospazma, infuzija se mora odmah prekinuti i po potrebi primijeniti beta₂ agonist.

Ako bolesnik već uzima lijekove iz skupine agonista beta₂ receptora, možda će trebati ponovno procijeniti dozu tog lijeka.

Esmolol se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika sa piskanjem i astmom u anamnezi.

U bolesnika koji boluju ili su bolovali od psorijaze, primjena esmololklorida mora se pažljivo procijeniti, kao u bilo kojem drugom slučaju.

U bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentne klaudikacije), beta blokatori moraju se primjenjivati s velikim oprezom, jer može nastupiti pogoršanje tih poremećaja.

Beta blokatori mogu izazvati bradikardiju. Ukoliko se frekvencija srca smanji na manje od 50-55 otkucaja u minuti u mirovanju i bolesnik osjeti simptome povezane s bradikardijom, doza se mora smanjiti. Beta blokatori mogu pojačati osjetljivost na alergene, kao i ozbiljnost anafilaktičke reakcije.

Infuzija koncentracije od 20 mg/ml povezana je sa značajnom venskom nadraženošću i tromboflebitisom u životinja i ljudi. Ekstravazacija infuzije koncentracije od 20 mg/ml može izazvati ozbiljne reakcije na mjestu primjene i moguće nekroze kože.

Zabilježene su i reakcije na mjestu primjene nakon infuzije koncentracije od 10 mg/ml. Stoga se mora izbjegavati infuzija u male vene ili kroz leptir kateter.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji (u dobi do 18 godina starosti)

Djelotvornost i sigurnost primjene esmololklorida kod djece nije utvrđena.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antagonisti kalcija, kao što su verapamil i u manjem opsegu diltiazem, djeluju negativno na kontraktilnost miokarda i AV provodljivost. Kao i kod primjene drugih beta blokatora, i kod primjene esmolola u kombinaciji s verapamilom potreban je oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom lijeve klijetke. Ta se kombinacija ne smije davati bolesnicima s poremećajima provodljivosti, a esmolol se ne smije primjenjivati u razdoblju od 48 sati nakon prestanka primjene verapamila.

Antagonisti kalcija, kao što su derivati dihidropiridina (npr. nifedipin), mogu povećati rizik od hipotenzije. U bolesnika sa zatajenjem srca i onih koji se liječe antagonistima kalcija, liječenje beta blokatorima može dovesti do zatajenja srca. Preporučuje se pažljiva titracija Esmocardia Lyo i odgovarajući nadzor hemodinamskih parametara.

Istovremena primjena esmolola i antiaritmika klase I (kao što su disopiramid i kinidin), kao i amiodarona, može pojačati djelovanje oba lijeka na vrijeme AV provođenja i izazvati negativni inotropni učinak.

Istovremena primjena esmolola i inzulina ili oralnih antidiijabetika može pojačati učinak na sniženje šećera u krvi (osobito neselektivni beta blokatori). Beta adrenergička blokada može spriječiti pojavu znakova hipoglikemije (tahikardija).

Anestetici

U slučaju kad je volumno stanje bolesnika nestabilno ili se istovremeno koriste antihipertenzivi, može doći do slabljenja refleksne tahikardije i povećanog rizika od hipotenzije.

Nastavak beta blokade smanjuje rizik od aritmije tijekom uvođenja u anesteziju i intubacije. Anesteziolog mora biti obaviješten ukoliko bolesnik uz esmolol prima i beta blokator. Hipotenzivni učinci inhalacijskog anestetika mogu biti pojačani primjenom esmolola. Doza jednog ili drugog lijeka može se prilagoditi po potrebi, kako bi se održala željena hemodinamika.

Kombinacija Esmocarda Lyo s ganglijskim blokatorima može pojačati hipotenzivni učinak.

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti hipotenzivne učinke beta blokatora.

Poseban se oprez mora uzeti u obzir kod istovremenog uzimanja floktafenina ili amisulprida s beta blokatorima.

Istovremena primjena tricikličkih antidepresiva, barbiturata i fenotiazina kao i drugih antihipertenzivnih lijekova može povećati učinak na sniženje krvnog tlaka. Doziranje Esmocarda Lyo treba prilagoditi na niže doze kako bi se izbjegla neočekivana hipotenzija.

Simpatomimetički lijekovi mogu imati suprotan učinak onome beta-adrenergičkih blokatora.

Lijekovi koji dovode do smanjenja zaliha katekolamina, npr. rezerpin, mogu imati aditivni učinak kad se primjenjuju s beta blokatorima. Bolesnici koji se istovremeno liječe Esmocardom Lyo i lijekom koji smanjuje zalihe katekolamina moraju se stoga pomno nadzirati zbog znakova hipotenzije ili izrazite bradikardije, koja može izazvati vrtoglavicu, sinkopu ili posturalnu hipotenziju.

Istovremena primjena klonidina i beta blokatora povećava rizik od povratne (engl., "rebound") hipertenzije. Kad se klonidin koristi zajedno s neselektivnim beta blokatorima, kao što je propranolol, liječenje klonidinom mora se nastaviti još neko vrijeme nakon što se prekine primjena beta blokatora.

Podaci iz ispitivanja interakcija Esmocarda Lyo i varfarina pokazali su da istovremena primjena Esmocarda Lyo i varfarina ne mijenja razine varfarina u plazmi. Međutim, koncentracije Esmocarda Lyo bile su dvosmisleno povišene kad se davao s varfarinom.

Kad su se digoksin i Esmocard Lyo istovremeno intravenski primjenjivali zdravim ispitanicima, u nekim se slučajevima mjereno utvrdilo 10-20%-tno povećanje razine digoksina u krvi. Kombinacija glikozida digitalisa i Esmocard Lyo može produljiti vrijeme AV provođenja. Digoksin nije utjecao na farmakokinetiku Esmocard Lyo.

Kad se ispitala interakcija intravenski primijenjenog morfija i Esmocard Lyo u zdravih ispitanika, nije uočeno da to utječe na razinu morfija u krvi. Koncentracija Esmocard Lyo u stanju dinamičke ravnoteže bila je povećana za 46% u prisutnosti morfija, ali niti jedan drugi farmakokinetički parametar nije bio promijenjen.

Učinak Esmocard Lyo na trajanje neuromuskularne blokade izazvane suksametonij kloridom ispitivao se u operiranih bolesnika. Početak neuromuskularne blokade suksametonij kloridom nije bio promijenjen zbog Esmocard Lyo, ali trajanje neuromuskularne blokade bilo je produljeno s 5 na 8 minuta.

Premda interakcije primijećene u ispitivanjima s varfarinom, digoksinom, morfijem ili suksametonij kloridom nemaju veliko kliničko značenje, Esmocard Lyo mora se titrirati s oprezom u bolesnika koji se istovremeno liječe varfarinom, digoksinom, morfijem ili suksametonij kloridom.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Esmolol se ne preporučuje u trudnoći.

Nema dovoljno podataka kako bi se moglo utvrditi ima li primjena esmolola tijekom trudnoće štetne učinke. Za sada nema pokazatelja povećanog rizika od prirodnih mana u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizik za ljude nije poznat. Na temelju farmakološkog djelovanja, potrebno je uzeti u obzir nuspojave kod fetusa u kasnijem razdoblju trudnoće i novorođenčeta (osobito hipoglikemije, hipotenzije i bradikardije).

Beta blokatori smanjuju placentalni krvotok.

Ukoliko se smatra da je liječenje esmololom neophodno, moraju se pratiti uteroplacentalni protok krvi

i fetalni rast. Novorođenče se mora pomno nadzirati.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se esmolol u majčino mlijeko. Ne preporučuje se dojiti tijekom primanja esmolola.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8. Nuspojave

U slučaju nuspojave, doza esmolola može se smanjiti ili se njegova primjena može prekinuti. Većina primijećenih nuspojava bila je blage i prolazne naravi. Najvažnija nuspojava je hipotenzija.

Sljedeće smjernice koriste se za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji živčanog sustava

- Često: parestezija, poremećaj pozornosti, omaglice¹, pospanost, glavobolja
- Manje često: konvulzije, sinkopa, disgeuzija, poremećaj govora

Srčani poremećaji

- Manje često: bradikardija, atrioventrikularni blok
- Vrlo rijetko: sinusni arrest, asistola

Poremećaji oka

- Manje često: oštećenje vida

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

- Manje često: bronhospazam, piskanje, dispneja, začepjenost nosa, edem pluća, hripanje, kreptacije

Poremećaji probavnog sustava

- Često: mučnina, povraćanje
- Manje često: dispepsija, zatvor, suhoća usta, bolovi u truhu

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- Manje često: retencija mokraćne

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Vrlo često: dijaforeza¹
- Manje često: eritem², promjena boje kože²
- Vrlo rijetko: nekroza kože zbog ektravazacije²
- Nepoznato: psorijaza³

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Manje često: bol u mišićno-koštanom sustavu

Poremećaji metabolizma i prehrane

- Često: anoreksija

Krvožilni poremećaji

- Vrlo često: hipotenzija
- Manje često: periferna ishemija, bljedoća, crvenilo
- Vrlo rijetko: tromboflebitis²

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Često: astenija, umor, reakcija na mjestu primjene infuzije, upala na mjestu primjene infuzije, otvrdnuće na mjestu primjene infuzije
- Manje često: bol u prsištu, edem², bol², pečenje na mjestu primjene infuzije, vrućica i zimica

Psijatrijski poremećaji

- Često: depresija, anksioznost, smetenost, agitiranost
- Manje često: abnormalno razmišljanje

¹ Omaglica i dijforeza povezane su sa simptomatskom hipotenzijom.

² Povezano s reakcijama na mjestu primjene injekcije i infuzije.

³ Beta blokatori kao skupina lijekova mogu u nekim slučajevima uzrokovati ili pogoršati psorijazu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi nehotičnog predoziranja velikim dozama esmolola. Neki od tih slučajeva predoziranja imali su smrtni ishod, dok su drugi doveli do trajnog invaliditeta. Doze u bolusu u rasponu od 625 mg do 2,5 g (12,5-50 mg/kg) bile su smrtonosne.

Simptomi

U slučaju predoziranja mogu nastupiti sljedeći simptomi: teška hipotenzija, sinusna bradikardija, atriioventrikularni blok, zatajenje srca, kardiogeni šok, srčani arrest, bronhospazam, respiratorno zatajenje, gubitak svijesti do kome, konvulzije, mučnina, povraćanje, hipoglikemija i hiperkalemija.

Zbog kratkog poluvremena eliminacije Esmocard Lyo praška za koncentrat za otopinu za infuziju (približno 9 minuta), prvi korak u liječenju toksičnih učinaka mora biti prekid primjene lijeka. Vrijeme do nestanka simptoma predoziranja ovisit će o količini primijenjenog Esmocarda Lyo. To može trajati dulje od 30 minuta, koliko je potrebno za povlačenje simptoma kod prekida primjene terapijskih doza. Možda će biti potrebno primijeniti umjetno disanje. Na temelju primijećenih kliničkih učinaka potrebno je razmotriti i primjenu sljedećih općih mjera:

Bradikardija: atropin ili drugi antikolinergički lijek treba primijeniti u venu. Ako se bradikardija ne može zadovoljavajuće liječiti potrebno je upotrijebiti električni stimulator srca.

Bronhospazam: potrebno je primijeniti beta-2-simpatomimetike u aerosolu. Ukoliko to nije djelotvorno, treba razmotriti primjenu beta-2-simpatomimetika ili aminofilina u venu.

Simptomatska hipotenzija: primjenjuje se tekućina i/ili presorski lijekovi u venu.

Kardiovaskularna depresija ili kardiogeni šok: mogu se primijeniti diuretici ili simpatomimetici. Doza simpatomimetika (ovisno o simptomima: dobutamin, dopamin, noradrenalin, izoprenalin itd.) ovisi o terapijskom učinku.

U slučaju daljnjeg liječenja, u venu se mogu dati sljedeći lijekovi:

- Atropin: 0,5-2 mg
- inotropni lijekovi
- ioni kalcija

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori beta-receptora, selektivni; ATK oznaka: C07AB09

Esmolol je kardioselektivni inhibitor beta-receptora za parenteralnu primjenu.

Esmolol u terapijskim dozama nema važno intrinzičko simpatomimetičko djelovanje i nema svojstva stabilizatora membrane (lokalnog anestetika).

Na temelju farmakoloških svojstava djelovanje esmolola nastupa brzo i kratko traje, zbog čega se doza može brzo prilagoditi:

- Nakon velike početne doze, koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se u vremenu od 5 minuta (bez početne doze, u vremenu od 30 minuta). Međutim, terapijski učinak postiže se ranije od stabilne koncentracije u plazmi. Brzina infuzije tada se može prilagoditi kako bi se postigao željeni farmakološki učinak.

Esmololklorid ima poznate hemodinamske i elektrofiziološke učinke beta blokatora:

- Smanjenje srčane frekvencije u mirovanju i tjelesnom naporu
- Smanjenje izoprenalinom uzrokovanog povećanja srčane frekvencije
- Produljeno vrijeme oporavka SA-čvora
- Usporenje AV provodljivosti
- Produljenje AV intervala u normalnom sinus ritmu i tijekom atrijske stimulacije bez usporenja kroz His-Purkinjeova vlakna
- Produljenje PQ vremena, izazivanje AV bloka stupnja II
- Produljenje funkcionalnog refraktornog razdoblja u srčanim pretkljetkama i kljetkama
- Negativni inotropni učinak sa smanjivanjem ejekcijske frakcije
- Sniženje krvnog tlaka

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Nekontrolirano ispitivanje farmakokinetike/djelotvornosti provedeno je kod 26 pedijatrijskih bolesnika sa supraventrikularnom tahikardijom (SVT) u dobi od 2-16 godina starosti. Primijenjena je udarna doza od 1000 mikrograma/kg esmolola nakon čega je slijedila kontinuirana infuzija od 300 mikrograma/kg/min. SVT je bila zaustavljena kod 65% bolesnika u vremenu od 5 minuta od početka primjene esmolola.

U randomiziranom, ali nekontroliranom ispitivanju usporedbe doze, bila je procijenjena djelotvornost kod 116 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom nakon korekcije koarktacije aorte u dobi od 1 tjedna do 7 godina starosti. Bolesnici su primili početnu infuziju od 125 mikrograma/kg, 250 mikrograma/kg ili 500 mikrograma/kg, nakon čega je slijedila kontinuirana infuzija od 125 mikrograma/kg/min, 250 mikrograma/kg/min odnosno 500 mikrograma/kg/min. Nije bilo značajne razlike u hipotenzivnom učinku između te 3 terapijske skupine. Kod ukupno 54% bolesnika trebalo je primijeniti neki drugi lijek umjesto esmolola da bi se postigla zadovoljavajuća kontrola krvnog tlaka. Nije bilo vidljive razlike u tom smislu između skupina koje su primile različite doze.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Kinetika esmolola u zdravih odraslih osoba je linearna, a koncentracija u plazmi proporcionalna dozi. Ukoliko se ne primjenjuje udarna doza, onda se stanje dinamičke ravnoteže za koncentracije u krvi postiže u vremenu od 30 minuta kod doza u rasponu od 50 do 300 mikrograma/kg u minuti.

Poluvrijeme raspodjele esmololklorida brzo se postiže, za oko 2 minute.

Volumen raspodjele iznosi 3,4 l/kg.

Esmololklorid razgrađuju esterase do kiselog metabolita (ASL-8123) i metanola. To se odvija hidrolizom esterske skupine u crvenim krvnim stanicama.

Metabolizam esmololklorida ne ovisi o dozi ukoliko ona iznosi između 50 i 300 mikrograma/kg/minuti.

55% esmololklorida i samo 10% kiselog metabolita veže se na humane proteine plazme.

Poluvrijeme eliminacije nakon primjene u venu iznosi približno 9 minuta.

Ukupni klirens iznosi 285 ml/kg/minuti i ne ovisi o protoku kroz jetru ili neki drugi organ. Esmololklorid izlučuje se bubrezima, djelomično u neizmijenjenom obliku (manje od 2% primijenjene količine), djelomično u obliku kiselog metabolita koji ima slabo (manje od 0,1% esmolola) beta-blokirajuće djelovanje. Kiseli metabolit izlučuje se mokraćom, a njegovo poluvrijeme eliminacije iznosi približno 3,7 sati.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičko ispitivanje provedeno je kod 22 pedijatrijska bolesnika u dobi od 3-16 godina starosti. Primijenjena je udarna doza od 1000 mikrograma/kg esmolola nakon čega je slijedila kontinuirana infuzija od 300 mikrograma/kg/min. Opaženi prosječni ukupni tjelesni klirens iznosio je 119 ml/kg/min, prosječni volumen raspodjele 283 ml/kg, a prosječno završno poluvrijeme eliminacije 6,9 minuta, što ukazuje na to da je kinetika esmolola kod djece slična onoj u odraslih. Međutim, primijećena je veća varijabilnost između pojedinih ispitanika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu primijećeni teratogeni učinci u ispitivanjima na životinjama. Kod kunića je opažen toksični učinak na embrije (povećanje fetalne resorpcije) koji je vjerojatno uzrokovao esmolol. Taj je učinak uočen pri dozama bar 10 puta većim od terapijske doze. Nisu provedena ispitivanja učinka esmolola na plodnost niti su se ispitali njegovi perinatalni i postnatalni učinci. Uočeno je kako esmolol nema mutageno djelovanje u nekoliko in vitro i in vivo ispitnih sustava. Sigurnost primjene esmolola nije se pratila u dugotrajnim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema pomoćnih tvari.

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s otopinama navedenim u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci

Tijekom primjene lijek čuvati na temperaturi od 25°C.

Otvoreni, otopljeni i razrijeđeni lijek je fizikalno i kemijski stabilan 24 sata na temperaturi od 25°C. S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti nakon otvaranja i razrjeđivanja. Ukoliko se ne primijeni odmah, korisnik je odgovoran za uporabu i primjenu lijeka. Uobičajeno vrijeme čuvanja pripremljenog lijeka ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako se otvaranje, otapanje/razrjeđivanje nisu proveli u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja pripremljene otopine, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 50 ml od prozirnog, bezbojnog stakla s čepom od klorbutil gume i zatvaračem, koja sadrži 2500 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju. Bočica se nalazi u kartonskoj kutiji.

Veličina pakiranja: 1 bočica u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

UPUTE ZA UPORABU

Korak 1: Rekonstitucija praška (priprema koncentrata)

Za rekonstituciju (otapanje praška) uzmite 2 bočice s praškom na sobnoj temperaturi i dodajte u svaku po 50 ml odgovarajuće otopine. Koncentracija rekonstituiranog koncentrata u bočicama iznositi će: 50 mg/ml

Odgovarajuće otopine za rekonstituciju su sljedeće:

- Otopina glukoze 50 mg/ml (5%)
- Glukoza 50 mg/ml (5%) u Ringerovoj otopini
- Glukoza 50 mg/ml (5%) u otopini natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)
- Glukoza 50 mg/ml (5%) u Ringerovoj otopini s laktatom
- Ringerova otopina s laktatom
- Otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak potpuno će se otopiti. Lagano miješajte dok se ne dobije bistra otopina.

Pripremljena otopina se mora vizualno pregledati da ne sadrži strane čestice i da nije promijenila boju. Smiju se koristiti samo bistre i bezbojne otopine. Pripremljena (rekonstituirana) otopina se mora odmah razrijediti (vidjeti korak 2).

Korak 2: Razrjeđivanje rekonstituiranih koncentrata iz dviju bočica

Razrijediti pripremljene otopine dviju bočica (= 100 ml) do 500 ml. Konačna koncentracija tako pripremljene otopine iznositi će: 10 mg/ml.

Za razrjeđivanje i dobivanje konačne otopine za infuziju koriste se uobičajene otopine za intravensku primjenu, u staklenim ili PVC bocama:

- Otopina glukoze 50 mg/ml (5%)
- Glukoza 50 mg/ml (5%) u Ringerovoj otopini
- Glukoza 50 mg/ml (5%) u otopini natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)
- Glukoza 50 mg/ml (5%) u Ringerovoj otopini s laktatom
- Ringerova otopina s laktatom
- Otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)

Otvoreni, otopljeni i razrijeđeni lijek je fizikalno i kemijski stabilan 24 sata na temperaturi od

25°C. S mikrobiološkog stanovišta, **lijek se mora odmah primijeniti**. Ukoliko se ne primijeni odmah, korisnik je odgovoran za uporabu i primjenu lijeka. Uobičajeno vrijeme čuvanja pripremljenog lijeka ne smije trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako se otvaranje, otapanje/razrjeđivanje nisu proveli u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amomed Pharma GmbH, Leopold-Ungar-Platz 2, 1190 Beč, Austrija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-239470680

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. svibnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. listopada 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan, 2021.