

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESMOCARD LYO, 2500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

50 ml fiolka zawiera 2500 mg esmololu chlorowodorku (*Esmololi hydrochloridum*).

Każdy ml sporządzonego koncentratu roztworu do infuzji zawiera 50 mg esmololu chlorowodorku (50 mg/ml).

Każdy ml rozcieńczonego roztworu do infuzji zawiera 10 mg esmololu chlorowodorku (10 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek jest biały lub prawie biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ESMOCARD LYO jest wskazany w leczeniu nadkomorowej tachykardii (z wyjątkiem zespołów preekscytacji) i w celu szybkiej kontroli rytmu komór u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w okresie okołoperacyjnym, pooperacyjnym lub w innych okolicznościach, w których krótkoterminowa kontrola rytmu komór za pomocą krótko działających produktów leczniczych jest pożądana.

ESMOCARD LYO jest również wskazany w leczeniu tachykardii i nadciśnienia tętniczego występujących w okresie okołoperacyjnym oraz niewyrównanej tachykardii zatokowej, jeżeli w ocenie lekarza szybka akcja serca wymaga szczególnej interwencji.

ESMOCARD LYO nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

ESMOCARD LYO nie jest wskazany do stosowania w stanach przewlekłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produktu leczniczego ESMOCARD LYO, 2500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji NIE WOLNO PODAWAĆ BEZ ROZPUSZCZENIA/ ROZCIEŃCZENIA.

Roztwór po rozpuszczeniu/ rozcieńczeniu należy użyć natychmiast po otwarciu (patrz punkty 4.4 i 6).

Podanie produktu ESMOCARD LYO, którego rozpuszczenie/ rozcieńczenie przeprowadzono nieprawidłowo, może spowodować zgon (patrz punkt 4.4)

Dawkowanie

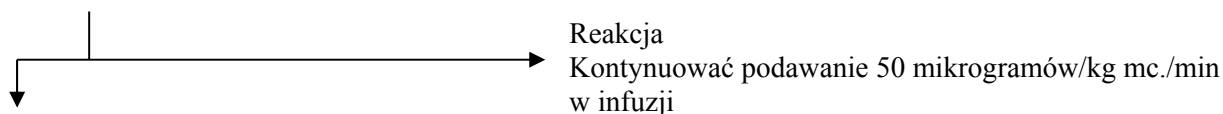
TACHYARYTMIA NADKOMOROWA

Dawkę produktu ESMOCARD LYO należy ustalać indywidualnie. Wymagana jest dawka początkowa, a następnie dawka podtrzymująca.

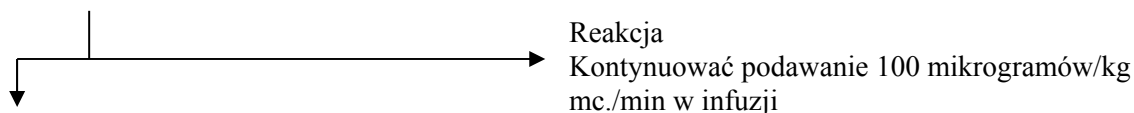
Skuteczna dawka produktu ESMOCARD LYO wynosi od 50 do 200 mikrogramów/kg mc./min, chociaż stosowano również duże dawki, takie jak 300 mikrogramów/kg mc./min. U kilku pacjentów średnią skuteczną dawką było 25 mikrogramów/kg mc./min.

Schemat rozpoczęcia i podtrzymania leczenia

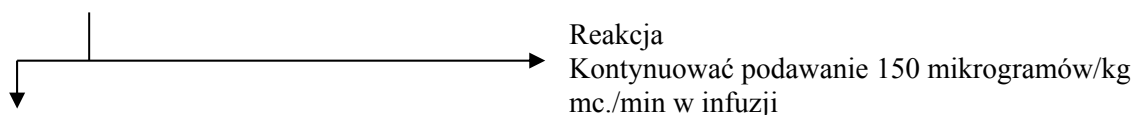
Dawka nasycająca, 500 mikrogramów/kg mc./min przez 1 minutę w infuzji,
NASTĘPNIE 50 mikrogramów/kg mc./min przez 4 minuty



Niewystarczająca reakcja 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



Niewystarczająca reakcja 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



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

W momencie uzyskania pożądanej częstości pracy serca lub punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa (np. obniżone ciśnienie tętnicze), należy POMINAC infuzję nasycającą, a dawkę podawaną w infuzji podtrzymującej zwiększać o 25 mikrogramów/kg mc./min lub mniej, zamiast o 50 mikrogramów/kg mc./min. Jeśli to konieczne, odstęp między zwiększaniem dawki można wydłużyć z 5 do 10 minut.

Uwaga: Wykazano, że dawki podtrzymujące większe niż 200 mikrogramów/kg mc./min nie powodują znaczącego zwiększenia korzyści, a bezpieczeństwo dawek większych niż 300 mikrogramów/kg mc./min nie było badane.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dawkę ESMOCARD LYO można zmniejszyć lub produkt odstawić. Farmakologiczne działania niepożądane powinny ustąpić w ciągu 30 minut.

Jeśli wystąpi reakcja w miejscu podania infuzji należy podać infuzję w inne miejsce oraz należy zachować ostrożność, aby zapobiec wynaczynieniu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania ESMOCARD LYO w infuzji trwającej dłużej niż 24 godziny. Infuzje dłuższe niż 24 godziny należy podawać ostrożnie.

Po nagłym odstawieniu ESMOCARD LYO 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 ESMOCARD LYO u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

TACHYKARDIA I NADCIŚNIENIE TĘTNICZE W OKRESIE OKOŁOOPERACYJNYM

W przypadku tachykardii i nadciśnienia tętniczego w okresie okołoperacyjnym, schematy dawkowania mogą zmieniać się w następujący sposób:

- a) W przypadku leczenia śródoperacyjnego - w trakcie znieczulenia, gdy konieczna jest natychmiastowa kontrola, należy podać dożylnie 80 mg w iniekcji (bolus) wykonywanej przez 15 do 30 sekund, a następnie 150 mikrogramów/kg mc./min w infuzji. Dawkę podawaną w infuzji należy dostosować, w zależności od potrzeb, do 300 mikrogramów/kg mc./min.
- b) Po wybudzeniu z narkozy należy podać 500 mikrogramów/kg mc./min w infuzji przez maksymalnie 4 minuty, a następnie 300 mikrogramów/kg mc. min w infuzji.
- 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 zwiększeniem dawki, aby uzyskać szybki początek działania. Należy po kolei podawać 50, 100, 150, 200, 250 i 300 mikrogramów/kg mc./min przez cztery minuty, utrzymując dawkę, podczas stosowania której uzyskano pożądany skutek terapeutyczny.

Zamiana leczenia produktem ESMOCARD LYO na stosowanie innych leków

Po osiągnięciu odpowiedniej kontroli częstości pracy serca i stabilnego stanu klinicznego przez pacjenta, można zmienić leczenie na podawanie alternatywnych produktów leczniczych (np. leki przeciwarytmiczne lub antagoniści wapnia).

Zmniejszanie dawki:

W przypadku zmiany leczenia produktem ESMOCARD LYO na podawanie leków alternatywnych, lekarz powinien zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego wybranego leku alternatywnego oraz zmniejszyć dawkę produktu ESMOCARD LYO w następujący sposób:

- 1) W ciągu pierwszej godziny od podania pierwszej dawki alternatywnego leku, należy zmniejszyć szybkość infuzji ESMOCARD LYO o połowę (50 %).
- 2) Po podaniu drugiej dawki alternatywnego leku monitorować reakcję pacjenta na leczenie i jeżeli zadowalająca kontrola utrzymuje się przez pierwszą godzinę, należy przerwać infuzję ESMOCARD LYO.

Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania:

Po uzyskaniu pożądanego skutku leczenia lub punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa (np. obniżenie ciśnienia tętniczego), należy pominąć dawkę nasycającą i zwiększać dawkę infuzji podtrzymującej tylko o 12,5-25 mikrogramów/kg mc./min. W razie potrzeby można wydłużyć odstęp pomiędzy zwiększaniem dawki z pięciu do dziesięciu minut.

ESMOCARD LYO należy odstawić, jeżeli częstość akcji serca i wartość ciśnienia tętniczego szybko zbliża się lub przekracza zakres bezpieczeństwa, a następnie po przywróceniu częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego do wartości akceptowalnych wznowić podawanie w mniejszej dawce bez infuzji nasycającej.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność u osób w podeszłym wieku oraz rozpocząć leczenie od mniejszej dawki. Nie przeprowadzono specjalnych badań u osób w podeszłym wieku. Jednakże, analiza danych u 252 pacjentów w wieku powyżej 65 lat 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 podczas podawania produktu ESMOCARD LYO w infuzji, ponieważ kwaśny metabolit produktu ESMOCARD LYO jest wydalany przez nerki. Wydalanie kwaśnego metabolitu jest znacznie mniejsze u pacjentów z

zaburzeniami czynności nerek, z około dziesięciokrotnie wydłużonym okresem półtrwania niż w warunkach prawidłowych, i znacznie zwiększonym 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 produktu ESMOCARD LYO.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności produktu ESMOCARD LYO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie należy stosować produktu ESMOCARD LYO w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.1).

Obecnie dostępne dane opisane są w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Przed użyciem proszek należy rozpuścić/ rozcieńczyć. Proszek po rozpuszczeniu/ rozcieńczeniu może być podawany w dwóch różnych stężeniach, w dwóch różnych objętościach:

1. Zazwyczaj stosowane stężenie to 10 mg/ml, a podana objętość to 250 ml.
2. W pewnych przypadkach, gdy konieczne jest podanie mniejszej objętości, można przygotować roztwór o większym stężeniu (50 mg/ml), poprzez rozpuszczenie proszku do końcowej objętości wynoszącej 50 ml i podać produkt leczniczy za pomocą pompy infuzyjnej. Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania roztworów o tym większym stężeniu. Produkt leczniczy o większym stężeniu należy podawać tylko przez dużą żyłę lub centralny cewnik za pomocą pompy infuzyjnej (patrz punkt 4.4).

Sposób przygotowania przedstawiono w punkcie 6.6.

Tabele przeliczania szybkości infuzji (mikrogram/kg mc./min → ml/min) dla rozcieńzonego roztworu do infuzji (10 mg/ml) podawanego w standardowej infuzji:

Tabela przeliczania: mikrogram/kg mc./min → ml/min (esmolol rozcieńczony do stężenia 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
	tylko 1 minuta						
kg	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min
40	2	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2
45	2,25	0,225	0,45	0,675	0,9	1,125	1,35
50	2,5	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5
55	2,75	0,275	0,55	0,825	1,1	1,375	1,65
60	3	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8
65	3,25	0,325	0,65	0,975	1,3	1,625	1,95
70	3,5	0,35	0,7	1,05	1,4	1,75	2,1
75	3,75	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
80	4	0,4	0,8	1,2	1,6	2	2,4
85	4,25	0,425	0,85	1,275	1,7	2,125	2,55
90	4,5	0,45	0,9	1,35	1,8	2,25	2,7
95	4,75	0,475	0,95	1,425	1,9	2,375	2,85
100	5	0,5	1	1,5	2	2,5	3

105	5,25	0,525	1,05	1,575	2,1	2,625	3,15
110	5,5	0,55	1,1	1,65	2,2	2,75	3,3
115	5,75	0,575	1,15	1,725	2,3	2,875	3,45
120	6	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6

Tabela przeliczania: mikrogram/kg mc./min → ml/godzinę (esmolol rozcieńczony do stężenia 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
	tylko 1 minuta						
kg	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę
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

Tabele przeliczania szybkości infuzji (mikrogram/kg mc./min → ml/min) dla stężonego roztworu do infuzji (50 mg/ml) podawanego za pomocą pompy infuzyjnej:

Tabela przeliczania: mikrogram/kg mc./min → ml/min (esmolol rozcieńczony do stężenia 50 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
	tylko 1 minuta						
kg	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min
40	0,4	0,04	0,08	0,12	0,16	0,2	0,24
45	0,45	0,045	0,09	0,135	0,18	0,225	0,27
50	0,5	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3
55	0,55	0,055	0,11	0,165	0,22	0,275	0,33
60	0,6	0,06	0,12	0,18	0,24	0,3	0,36
65	0,65	0,065	0,13	0,195	0,26	0,325	0,39
70	0,7	0,07	0,14	0,21	0,28	0,35	0,42
75	0,75	0,075	0,15	0,225	0,3	0,375	0,45
80	0,8	0,08	0,16	0,24	0,32	0,4	0,48
85	0,85	0,085	0,17	0,255	0,34	0,425	0,51

90	0,9	0,09	0,18	0,27	0,36	0,45	0,54
95	0,95	0,095	0,19	0,285	0,38	0,475	0,57
100	1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
105	1,05	0,105	0,21	0,315	0,42	0,525	0,63
110	1,1	0,11	0,22	0,33	0,44	0,55	0,66
115	1,15	0,115	0,23	0,345	0,46	0,575	0,69
120	1,2	0,12	0,24	0,36	0,48	0,6	0,72

Tabela przeliczania: mikrogram/kg mc./min → ml/godzinę (esmolol rozcieńczony do stężenia 50 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
	tylko 1 minuta						
kg	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę	ml/godzinę
40	24	2,4	4,8	7,2	9,6	12	14,4
45	27	2,7	5,4	8,1	10,8	13,5	16,2
50	30	3	6	9	12	15	18
55	33	3,3	6,6	9,9	13,2	16,5	19,8
60	36	3,6	7,2	10,8	14,4	18	21,6
65	39	3,9	7,8	11,7	15,6	19,5	23,4
70	42	4,2	8,4	12,6	16,8	21	25,2
75	45	4,5	9	13,5	18	22,5	27
80	48	4,8	9,6	14,4	19,2	24	28,8
85	51	5,1	10,2	15,3	20,4	25,5	30,6
90	54	5,4	10,8	16,2	21,6	27	32,4
95	57	5,7	11,4	17,1	22,8	28,5	34,2
100	60	6	12	18	24	30	36
105	63	6,3	12,6	18,9	25,2	31,5	37,8
110	66	6,6	13,2	19,8	26,4	33	39,6
115	69	6,9	13,8	20,7	27,6	34,5	41,4
120	72	7,2	14,4	21,6	28,8	36	43,2

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną
- Ciężka bradykardia zatokowa (mniej niż 50 skurczów serca na minutę)
- Zespół chorego węzła zatokowego, ciężkie zaburzenia przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym (bez stymulatora), bok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- Wstrząs kardiogeny
- Ciężkie niedociśnienie
- Niewyrównana niewydolność serca
- Jednoczesne lub niedawne dożylne podawanie werapamilu. Produktu ESMOCARD LYO nie wolno podawać w ciągu 48 godzin od zaprzestania stosowania werapamilu (patrz punkt 4.5)
- Nieleczony guz chromochłonny (*phaeochromocytoma*)
- Nadciśnienie płucne
- Ostry napad astmatyczny
- Kwasica metaboliczna

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

ESMOCARD LYO, 2500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy

rozpuścić/ rozcieńczyć i zużyć natychmiast po otwarciu (patrz punkt 6).

Nieprawidłowe rozcieńczenie produktu ESMOCARD LYO może spowodować ciężkie przedawkowanie, które może zakończyć się zgonem lub trwałą niepełnosprawnością (patrz punkt 4.9).

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

U wszystkich pacjentów leczonych produktem ESMOCARD LYO należy monitorować ciśnienie tętnicze i zapis EKG. Jeśli wystąpi niedociśnienie, szybkość infuzji należy zmniejszyć lub, jeśli to konieczne, przerwać infuzję.

Należy zachować ostrożność stosując produkt ESMOCARD LYO w celu kontroli czynności komór u pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca, jeśli pacjent jest niewydolny hemodynamicznie lub przyjmuje inne leki zmniejszające wszystkie lub którykolwiek z poniższych parametrów: opór obwodowy, napełnianie serca, kurczliwość mięśnia sercowego lub przewodzenie impulsów elektrycznych w mięśniu sercowym. Pomimo szybkiego początku i końca działania produktu ESMOCARD LYO mogą wystąpić ciężkie zaburzenia, w tym utrata przytomności, wstrząs kardiogeny, zatrzymanie krążenia. Zgłoszono kilka zgonów w złożonych stanach klinicznych, w których ESMOCARD LYO był prawdopodobnie stosowany w celu kontroli rytmu komór.

Najczęściej stwierdzanym działaniem niepożądanym jest niedociśnienie tętnicze, które jest zależne od dawki, ale może wystąpić w przypadku stosowania każdej dawki. Niedociśnienie tętnicze może być ciężkie – jeśli wystąpi, należy zmniejszyć szybkość infuzji lub, jeśli to konieczne, przerwać infuzję. Niedociśnienie tętnicze zazwyczaj ustępuje (w ciągu 30 minut po odstawieniu produktu ESMOCARD LYO). W niektórych przypadkach konieczne może być dodatkowe postępowanie mające na celu przywrócenie ciśnienia tętniczego. U pacjentów z niskim ciśnieniem skurczowym należy zachować szczególną ostrożność podczas dostosowywania dawkowania i podczas infuzji podtrzymującej.

Stosowanie produktu ESMOCARD LYO wywołało bradykardię, w tym ciężką bradykardię oraz zatrzymanie krążenia. ESMOCARD LYO należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z wolną czynnością serca przed leczeniem i tylko, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

ESMOCARD LYO jest przeciwwskazany u pacjentów z wcześniej istniejącą ciężką bradykardią zatokową (patrz punkt 4.3). Jeśli częstość akcji serca zmniejszy się poniżej 50-55 skurczów na minutę w spoczynku i pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, należy zmniejszyć dawkę lub odstawić produkt.

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas leczenia oraz stosować mniejszą dawkę początkową, chociaż tolerancja leku u osób w podeszłym wieku jest zazwyczaj dobra.

Stymulacja współczulna jest konieczna w podtrzymaniu czynności układu krążenia w zastoinowej niewydolności serca. Blokada receptorów beta-adrenergicznych powoduje ryzyko dalszego osłabienia kurczliwości mięśnia sercowego i nasilenia objawów niewydolności serca. Utrzymujący się negatywny wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego, podczas stosowania beta-adrenolityków przez pewien czas, może w niektórych przypadkach prowadzić do niewydolności serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu ESMOCARD LYO u pacjentów z zaburzeniami czynności serca. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, należy odstawić ESMOCARD LYO. Mimo że odstawienie może być wystarczające ze względu na krótki okres półtrwania esmololu, należy również rozważyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.9). ESMOCARD LYO jest przeciwwskazany u pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Ze względu na ujemny wpływ na czas przewodzenia, beta-adrenolityki należy podawać ostrożnie pacjentom z blokiem serca I stopnia lub innymi zaburzeniami przewodzenia (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z guzem chromochłonnym produkt ESMOCARD LYO należy stosować ostrożnie i tylko

po wcześniejszym rozpoczęciu leczenia alfa-adrenolitykiem (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność stosując ESMOCARD LYO w leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego hipotermią.

Na ogół u pacjentów z chorobą obturacyjną oskrzeli nie należy stosować beta-adrenolityków. Z powodu względnej wybiórczości wobec receptorów beta₁-adrenergicznych oraz łatwego dostosowywania dawki, ESMOCARD LYO należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami obturacyjnymi oskrzeli. Jednak, ponieważ wybiórczość wobec receptorów beta₁-adrenergicznych nie jest całkowita, należy ostrożnie zwiększać dawkę produktu ESMOCARD LYO, w celu uzyskania najmniejszej skutecznej dawki. Jeśli wystąpi skurcz oskrzeli, infuzję należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby podać beta₂-adrenomimetyk.

U pacjentów już stosujących beta₂-adrenomimetyki, może być konieczne ponowne dostosowanie ich dawki.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu ESMOCARD LYO u pacjentów ze świszczącym oddechem i astmą oskrzelową w wywiadzie.

Środki ostrożności

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu ESMOCARD LYO u pacjentów z cukrzycą lub w przypadku podejrzenia bieżącej hipoglikemii.

Nasilenie hipoglikemii jest mniejsze niż obserwowane w przypadku mniej kardioselektywnych beta-adrenolityków. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy zwiastujące hipoglikemię, takie jak tachykardia. Jednakże zawroty głowy i nasilone pocenie mogą nie być maskowane. Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków i leków przeciwcukrzycowych może nasilać działanie leków przeciwcukrzycowych (zmniejszające stężenie glukozy we krwi) (patrz punkt 4.5).

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

Reakcje miejscowe zgłaszano również po infuzji roztworu o stężeniu 10 mg/ml. Dlatego też należy unikać infuzji do małych żył lub przez igły typu „motylek”. Roztwór o stężeniu 50 mg/ml należy podawać tylko przez dużą żyłę lub centralny cewnik za pomocą pompy infuzyjnej.

Beta-adrenolityki mogą zwiększyć liczbę i wydłużyć czas trwania napadów dławicy piersiowej u pacjentów z dławicą Prinzmetala, z powodu zwężenia naczyń wieńcowych serca za pośrednictwem receptorów alfa-adrenergicznych. U tych pacjentów nie należy stosować niewybiórczych beta-adrenolityków, a wybiórcze beta₁-adrenolityki można stosować tylko zachowując szczególną ostrożność.

U pacjentów z hipowolemią produkt ESMOCARD LYO może osłabić tachykardię odruchową i zwiększyć ryzyko zapaści krążeniowej. Dlatego u tych pacjentów produkt ESMOCARD LYO należy ostrożnie stosować.

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

Niektóre beta-adrenolityki, zwłaszcza podawane dożylnie, w tym ESMOCARD LYO, mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy i hiperkaliemię. Ryzyko to jest większe u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak zaburzenia czynności nerek i konieczność hemodializoterapii.

Beta-adrenolityki mogą zwiększać zarówno wrażliwość na alergen, jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych. Pacjenci stosujący beta-adrenolityki mogą nie reagować na typowe dawki adrenaliny stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.5).

Beta-adrenolityki mogą powodować wystąpienie łuszczycy lub zmian łuszczycopodobnych oraz mogą nasilać objawy łuszczycy. U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym można stosować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu spodziewanych korzyści i ryzyka.

Beta-adrenolityki, takie jak propranolol i metoprolol, mogą maskować niektóre kliniczne objawy nadczynności tarczycy (takie jak tachykardia). Nagłe zaprzestanie dotychczasowego leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów z ryzykiem lub podejrzeniem nadczynności tarczycy może spowodować przełom tarczycowy, dlatego należy monitorować stan tych pacjentów.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat)

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu ESMOCARD LYO w tej grupie wiekowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zawsze należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu ESMOCARD LYO z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami mogącymi powodować niedociśnienie lub bradykardię: działanie produktu ESMOCARD LYO może ulec nasileniu, a działania niepożądane, takie jak niedociśnienie lub bradykardia, zaostrzeniu.

Antagoniści wapnia, jak werapamil i w mniejszym stopniu diltiazem, wywierają ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Takiego leczenia skojarzonego nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia, a produktu ESMOCARD LYO nie wolno stosować w ciągu 48 godzin od odstawienia werapamilu (patrz punkt 4.3).

Antagoniści wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny (np. nifedypina), mogą zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia. U pacjentów z zaburzeniami czynności serca, którzy są leczeni antagonistami wapnia, stosowanie beta-adrenolityków może prowadzić do niewydolności serca. Zaleca się ostrożne dostosowanie dawki produktu ESMOCARD LYO oraz odpowiednie monitorowanie parametrów hemodynamicznych.

Jednoczesne stosowanie produktu ESMOCARD LYO i leków przeciwwarytmicznych klasy I (np. dyzopiramid, chinidyna) oraz amiodaronu może nasilać wpływ na czas przewodzenia przedsionkowego, jak i wywołać ujemne działanie inotropowe.

Jednoczesne stosowanie produktu ESMOCARD LYO i insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi (zwłaszcza niewybiórcze beta-adrenolityki). Blokada receptorów beta-adrenergicznych może uniemożliwić wystąpienie objawów hipoglikemii (tachykardii), ale może nie maskować innych objawów, jak zawroty głowy i pocenie.

Leki znieczulające: w przypadku zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej lub jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, może wystąpić osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia.

Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko wystąpienia arytmii podczas indukcji znieczulenia i intubacji. Należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta beta-adrenolityku oprócz produktu ESMOCARD LYO. Hipotensyjne działanie wziewnych środków znieczulających może ulec nasileniu w przypadku stosowania produktu ESMOCARD LYO. Można dostosowywać dawki używanych leków, aby utrzymać odpowiedni stan hemodynamiczny.

Jednoczesne stosowanie produktu ESMOCARD LYO z lekami blokującymi zwoje nerwowe może nasilić działanie hipotensyjne.

NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków.

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

Jednoczesne stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (jak imipramina i amiaprytylina), barbituranów i pochodnych fenotiazyny (jak chloropromazyna), jak również innych leków przeciwnadciśnieniowych (jak kłozapina) może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze. Dawkę produktu ESMOCARD LYO należy zmniejszyć, aby uniknąć nieoczekiwanego niedociśnienia.

W przypadku stosowania beta-adrenolityków pacjenci narażeni na ryzyko reakcji anafilaktycznych mogą silniej reagować na działanie alergenów (przypadkowe, diagnostyczne lub terapeutyczne). Pacjenci stosujący beta-adrenolityki mogą nie reagować na typowe dawki adrenaliny stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.4).

Skutkiem działania produktu ESMOCARD LYO można przeciwdziałać jednocześnie stosując leki sympatykomimetyczne o agonistycznym działaniu wobec receptorów beta-adrenergicznych. Może być konieczne dostosowanie dawki poszczególnych leków w zależności od reakcji pacjenta albo zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych.

Leki zmniejszające wydzielanie katecholamin, np. rezerpina, mogą wykazywać działanie addytywne podczas jednoczesnego stosowania z beta-adrenolitykami. Należy uważnie obserwować pacjentów leczonych jednocześnie produktem ESMOCARD LYO oraz lekiem zmniejszającym wydzielanie katecholamin, z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia lub znaczącej bradykardii, co może powodować zawroty głowy, omdlenie lub niedociśnienie ortostatyczne.

Stosowanie beta-adrenolityków z moksonidyną lub agonistami receptorów alfa₂-adrenergicznych (np. klonidyna), zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego "z odbicia" po odstawieniu. Jeśli klonidyna lub moksonidyna jest stosowana w skojarzeniu z beta-adrenolitykami i konieczne jest przerwanie podawania obu leków, najpierw należy odstawić beta-adrenolityki, a następnie po kilku dniach klonidynę lub moksonidynę.

Stosowanie beta-adrenolityków z pochodnymi sporyszu może spowodować nasilony skurcz naczyń obwodowych i nadciśnienie tętnicze.

Dane z badania interakcji pomiędzy produktem ESMOCARD LYO i warfaryną wykazały, że jednoczesne podawanie produktu ESMOCARD LYO i warfaryny nie zmienia stężenia warfaryny w osoczu. Stężenia produktu ESMOCARD LYO ml były jednak niejednoznacznie większe podczas podawania z warfaryną.

Podczas jednoczesnego, dożylnego podawania digoksyny i produktu ESMOCARD LYO zdrowym ochotnikom, wystąpiło 10-20% zwiększenie stężenia digoksyny we krwi w niektórych punktach czasu. Jednoczesne stosowanie glikozydów naparstnicy i produktu ESMOCARD LYO może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Digoksyna nie wpłynęła na farmakokinetykę produktu ESMOCARD LYO.

Podczas badania interakcji między morfiną i produktem ESMOCARD LYO podawanymi dożylnie osobom zdrowym, nie zauważono wpływu na stężenie morfiny we krwi. Stężenie produktu ESMOCARD LYO we krwi w stanie równowagi dynamicznej zwiększyło się o 46% w obecności morfiny, ale żadne inne parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie.

Wpływ produktu ESMOCARD LYO na czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej

suksametoniowym chlorkiem lub miwakurium przebadano u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym. ESMOCARD LYO nie miał wpływu na czas rozpoczęcia blokady nerwowo-mięśniowej przez suksametoniowy chlorek, ale czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej został przedłużony z 5 minut do 8 minut. ESMOCARD LYO umiarkowanie wydłużył okres kliniczny (18,6 %) i współczynnik powrotu do normy (6,7 %) miwakurium.

Mimo że interakcje zaobserwowane w badaniach dotyczących warfaryny, digoksyny, morfiny, suksametoniowego chlorku lub miwakurium nie mają istotnego znaczenia klinicznego, u pacjentów leczonych jednocześnie warfaryną, digoksyną, morfiną, suksametoniowym chlorkiem lub miwakurium należy zachować ostrożność zwiększając dawkę produktu ESMOCARD LYO.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania esmololu chlorowodorku u kobiet w ciąży jest ograniczona. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania esmololu chlorowodorku w czasie ciąży.

Brak wystarczających danych do ustalenia ewentualnych szkodliwych skutków stosowania esmololu chlorowodorku w czasie ciąży. Jak dotąd nic nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad rozwojowych u ludzi. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Na podstawie działania farmakologicznego, w późniejszym okresie ciąży należy brać pod uwagę działania niepożądane na płód i noworodka (zwłaszcza hipoglikemia, niedociśnienie tętnicze i bradykardia). Jeśli leczenie esmololu chlorowodorkiem uważa się za konieczne, należy monitorować macicznie-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. Należy również ściśle monitorować stan noworodka.

Karmienie piersią

Należy unikać stosowania esmololu chlorowodorku w okresie karmienia piersią.

Nie wiadomo, czy esmololu chlorowodorek lub jego metabolity przenikają do pokarmu u ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu esmololu chlorowodorku na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Jeśli wystąpią działania niepożądane, dawkę produktu ESMOCARD LYO można zmniejszyć lub produkt odstawić.

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

Poniższe działania niepożądane są przedstawione według klasyfikacji układowo - narządowej MedDRA i częstości występowania.

Uwaga! Częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest zdefiniowana następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nie znana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt			hiperkaliemia kwasica metaboliczna
Zaburzenia psychiczne		depresja lęk	zaburzenia myślenia		
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy ¹ senność ból głowy parestezja zaburzenia uwagi stan splątania pobudzenie	omdlenie drgawki zaburzenia mowy		
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca			bradykardia blok przedsionkowo-komorowy zwiększenie ciśnienia tętniczego płucnego niewydolność serca ekstrasystolie komorowe rytm węzłowy dusznicza bolesna	zahamowanie zatokowe asystolia	przyspieszony rytm komorowy skurcz tętnicy wieńcowej zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie		niedokrwienie obwodowe bładość nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi	zakrzepowe zapalenie żył ²	

¹ Zawroty głowy i pocenie mają związek z objawowym niedociśnieniem.

² W związku z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia i infuzji.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nie znana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność obrzęk płuc skurcz oskrzeli świszczący oddech nieδροżność nosa rzęzenia		

Zaburzenia żołądka i jelit		nudności wymioty	zaburzenia smaku niestrawność zaparcie suchość błony śluzowej jamy ustnej ból brzucha		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	obfite pocenie ¹		przebarwienie skóry ² rumień ²	martwica skóry ² (z powodu wynaczynienia)	łuszczyca ³ obrzęk naczynioruchowy pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból mięśni i kości ⁴		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zatrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie uczucie zmęczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia reakcje w miejscu infuzji zapalenie w miejscu infuzji stwardnienie w miejscu infuzji	dreszcze gorączka obrzęk ² ból ² pieczenie w miejscu infuzji wybroczyny w miejscu infuzji ból w klatce piersiowej		zapalenie żyły w miejscu infuzji pęcherzyki w miejscu infuzji pęcherze ²

¹ Zawroty głowy i obfite pocenie ma związek z objawowym niedociśnieniem.

² W związku z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia i infuzji.

³ Beta-adrenolityki, jako grupa leków mogą w niektórych przypadkach powodować łuszczycę lub nasilać jej objawy.

⁴ W tym ból między łopatkami i zapalenie chrząstek żebrowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadki znacznego, niezamierzonego przedawkowania stężonych roztworów ESMOCARD LYO. Niektóre z nich zakończyły się zgonem, a inne skutkowały trwałą niepełnosprawnością. Dawki nasycające w zakresie od 625 mg do 2,5 g (12,5-50 mg / kg mc.) powodowały zgon.

Objawy

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny,

zatrzymanie akcji serca, skurcz oskrzeli, niewydolność oddechowa, utrata przytomności do śpiączki, drgawki, nudności, wymioty, hipoglikemia i hiperkaliemia.

Leczenie

Ze względu na krótki okres półtrwania z fazy eliminacji produktu ESMOCARD LYO (około 9 minut), pierwszym krokiem w leczeniu zatrucia jest zaprzestanie podawania produktu. Czas potrzebny do ustąpienia objawów przedawkowania zależy od ilości podanego produktu ESMOCARD LYO. Może być dłuższy niż 30 minut po zaprzestaniu podawania dawek terapeutycznych ESMOCARD LYO. Może być konieczne zastosowanie oddechu wspomaganego. Na podstawie obserwowanych objawów klinicznych, należy również rozważyć następujące postępowanie:

Bradykardia: należy podać dożylnie atropinę lub inny lek przeciwcholinergiczny. W przypadku bradykardii opornej na leczenie, konieczny może być stymulator serca.

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

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

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

W przypadku, gdy dalsze leczenie jest konieczne, można podać dożylnie następujące leki, uwzględniając stan kliniczny pacjenta oraz opinię lekarza prowadzącego leczenie:

- atropinę: 0,5 do 2 mg,
- leki o działaniu inotropowym dodatnim,
- jony wapnia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki;
Kod ATC: C07AB09

Esmololu chlorowodorek jest wybiórczym beta-adrenolitykiem (kardioselektywnym).

W dawkach terapeutycznych esmololu chlorowodorek nie wykazuje istotnej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA) i ani nie wykazuje aktywności stabilizujących błonę.

Esmololu chlorowodorek, który jest substancją czynną produktu ESMOCARD LYO należy pod względem chemicznym do grupy fenoksypropanoloaminy beta-adrenolityków.

Na podstawie właściwości farmakologicznych esmololu chlorowodorek ma szybko występujący początek działania i bardzo krótki okres działania, dzięki czemu jego dawka może być szybko dostosowana:

- Po użyciu odpowiedniej dawki nasycającej w ciągu 5 minut otrzymuje się we krwi stężenie w stanie stacjonarnym. Jednak działanie terapeutyczne jest osiągnięte szybciej, niż stałe stężenie w osoczu. Szybkość infuzji może być skorygowana w celu uzyskania pożądanego działania 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 węzle zatokowo-przedsionkowym,
- wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego,
- wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego w trakcie prawidłowego rytmu zatokowego i podczas stymulacji przedsionków bez opóźnienia w peczku Hisa-Purkiniego,
- wydłużenie odstępu PQ, wywołanie bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia,
- wydłużenie czynnościowego okresu refrakcji przedsionków i komór,
- ujemne działanie inotropowe ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej,
- obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dzieci

Przeprowadzono niekontrolowane badania farmakokinetyczne/ skuteczności z udziałem 26 dzieci w wieku od 2-16 lat z częstoskurczem nadkomorowym. Podano dawkę nasycającą 1000 mikrogramów/kg mc. esmololu chlorowodorku, a następnie 300 mikrogramów/kg mc./min w infuzji ciągłej. Ustąpienie częstoskurczu nadkomorowego wystąpiło u 65 % pacjentów w ciągu 5 minut od rozpoczęcia podawania esmololu chlorowodorku.

W randomizowanym, lecz niekontrolowanym 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 w infuzji początkowej 125 mikrogramów/kg mc., 250 mikrogramów/kg mc. lub 500 mikrogramów/kg mc., następnie odpowiednio 125 mikrogramów/kg mc./min, 250 mikrogramów/kg mc./ min lub 500 mikrogramów/kg/ min w infuzji ciągłej. Nie obserwowano istotnych różnic w działaniu hipotensyjnym pomiędzy 3 grupami dawek. W sumie 54 % pacjentów wymagało leku innego niż esmololu chlorowodorek do osiągnięcia zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego. Nie zaobserwowano widocznej różnicy pomiędzy różnymi grupami dawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kinetyka esmololu chlorowodorku jest liniowa u zdrowych osób dorosłych, stężenie w osoczu jest proporcjonalne do dawki. Jeśli nie jest stosowana dawka nasycająca, stężenie w stanie równowagi dynamicznej we krwi jest osiągane w ciągu 30 minut po podaniu dawek 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; jest niezależny od krążenia w wątrobie lub innym narządzie. Esmololu chlorowodorek jest wydalany przez nerki, częściowo niezmieniony (mniej niż 2 % podanej dawki), 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

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne z udziałem 22 dzieci w wieku od 3-16 lat. Podano dawkę nasycającą 1000 mikrogramów/kg mc. esmololu chlorowodorku, a następnie 300 mikrogramów/kg mc./min w infuzji ciągłej. Obserwowany średni całkowity klirens wynosił 119 ml/kg mc./min, średnia objętość dystrybucji 283 ml/kg oraz średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji 6,9 min, co

wskazuje, że kinetyka esmololu chlorowodoru 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 przez esmololu chlorowodorek. Działanie to obserwowano po dawkach co najmniej 10 razy większych niż dawka terapeutyczna. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu esmololu chlorowodoru na płodność oraz w okresie okołoporodowym i poporodowym. Esmololu chlorowodorek nie wykazywał działania mutagennego w kilku układowych badaniach *in vitro* oraz *in vivo*. Nie określono bezpieczeństwa esmololu chlorowodoru w badaniach długoterminowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

60 miesięcy

Warunki przechowywania (w czasie stosowania): 25°C.

Otwarty, rozpuszczony i rozcieńczony produkt jest fizykochemicznie stabilny przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu i rozcieńczeniu. W przypadku, jeśli tak się nie stanie, użytkownik jest odpowiedzialny za stosowanie i podanie. Prawidłowo czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba że otwarcie, rozpuszczenie i rozcieńczanie odbywało się w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania sporządzonego roztworu patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 50 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu „flip-off”, zawierająca 2500 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Opakowanie zewnętrzne – pudełko tekturowe.

Wielkość opakowania: 1 fiolka w pudełku.

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

Produktu leczniczego ESMOCARD LYO, 2500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji **NIE WOLNO PODAWAĆ BEZ ROZPUSZCZENIA/ ROZCIEŃCZENIA.**

Przed użyciem proszek należy rozpuścić/ rozcieńczyć. Proszek po rozpuszczeniu/ rozcieńczeniu może być podawany w dwóch różnych stężeniach, w dwóch różnych objętościach:

1. Proszek można podawać jako rozcieńczony roztwór do infuzji (**10 mg/ml**), podając objętość 250 ml w standardowej infuzji.

LUB

2. Proszek można podawać jako stężony roztwór do infuzji (**50 mg/ml**), podając objętość 50 ml za pomocą pompy infuzyjnej. Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania tego większego stężenia. Produkt leczniczy o większym stężeniu należy podawać tylko przez dużą żyłę lub centralny cewnik za pomocą pompy infuzyjnej (patrz punkt 4.4).

I. INSTRUKCJA UŻYCIA rozcieńzonego roztworu do infuzji (10 mg/ml**) podawanego w STANDARDOWEJ INFUZJI:**

<i>Postać</i>	<i>Objętość rozpuszczalnika, którą należy dodać</i>	<i>Końcowe stężenie roztworu po rozpuszczeniu/ rozcieńczeniu</i>	<i>Końcowa objętość roztworu po rozpuszczeniu/ rozcieńczeniu</i>	<i>Podawanie</i>
Esmolol 2500 mg proszek	Etap 1 Rozpuścić zawartość jednej fiołki w 50 ml jednego z poniżej wymienionych rozpuszczalników. Etap 2 Rozcieńczyć niezwłocznie rozpuszczoną zawartość fiołki (50 ml) do 250 ml w jednym z poniżej wymienionych rozcieńczalników.	10 mg/ml	250 ml	Standardowa infuzja 250 ml objętości

II. INSTRUKCJA UŻYCIA stężonego roztworu do infuzji (50 mg/ml**) podawanego za pomocą POMPY INFUZYJNEJ:**

<i>Postać</i>	<i>Objętość rozpuszczalnika, którą należy dodać</i>	<i>Końcowe stężenie roztworu po rozpuszczeniu</i>	<i>Końcowa objętość roztworu po rozpuszczeniu</i>	<i>Podawanie</i>
Esmolol 2500 mg proszek	Rekonstytucja jednej fiołki w ilości 50 ml jednego z poniżej wymienionych roztworów. Nie jest wymagane dalsze rozcieńczanie.	50 mg/ml	50 ml	Użyć pompy infuzyjnej, która obsługuje strzykawkę o pojemności 50 ml

Odpowiednie roztwory do rozpuszczania i rozcieńczania to:

NaCl 9 mg/ml (0,9%), roztwór
Glukoza 50 mg/ml (5 %), roztwór

Glukoza 50 mg/ml (5 %) w roztworze Ringera
Glukoza 50 mg/ml (5 %) w roztworze NaCl 9 mg/ml (0,9 %)
Glukoza 50 mg/ml (5 %) w roztworze Ringera z dodatkiem mleczanu
Roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu

Rozcieńczalnikami dla końcowego roztworu do infuzji są powszechnie używane płyny do podawania dożylnego, w opakowaniach szklanych jak również w butelkach PVC.

Liofilizowany proszek w kolorze białym do prawie białego rozpuści się całkowicie po dodaniu rozpuszczalnika.

Należy mieszać delikatnie, aż do uzyskania przejrzystego roztworu.

Roztwory po rozpuszczeniu należy obejrzeć czy nie zawierają cząstek stałych i przebarwień. Wolno stosować tylko przejrzysty i bezbarwny roztwór.

Otwarty, rozpuszczony i rozcieńczony produkt jest fizykochemicznie stabilny przez 24 godziny w temperaturze 25 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia **produkt należy natychmiast zużyć**. W przypadku, gdy tak się nie stanie, użytkownik jest odpowiedzialny za stosowanie i podanie. Prawidłowo czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba że otwarcie, rozpuszczenie/rozcieńczenie odbywało się w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

Jakikolwiek niewykorzystany roztwór i pojemniki należy usunąć zgodnie z 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

17973

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/03/2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27/08/2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/03/2018