

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК

ЕСМОКАРД 100 mg/10 ml раствор за инјектирање.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 вијала од 10 ml раствор за инјектирање содржи 100 mg есмолол хидрохлорид.

1 ml воден раствор содржи 10 mg есмолол хидрохлорид (10 mg/ml).

За вкупен попис на помошни материји види дел дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Раствор за инјектирање.

Растворот е бистар и безбоен.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Есмолол е индициран за лекување на суправентрикуларна тахикардија (освен за синдром на преекситација) и за брза контрола на срцевата фреквенција кај пациенти со атријска фибрилација или атријско бранување во пери-оперативски, после оперативски или други ситуации, кога е пожелна краткотрајна контрола на срцевата фреквенција со помош на краткоделувачки лек.

Есмолол хидрохлорид истотака е индициран кај тахикардија и хипертензија кои се случуваат во периперативска фаза и во некомпензативска синус тахикардија кога е, според проценката на лекарот, потребна посебна интервенција поради зголемената работа на срцето

Есмолол не е индициран за употреба кај деца над 18 годишна возраст (види дел 4.2)

Есмолол хидрохлорид не е наменет за хронична употреба.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Есмокард 100 mg/10 ml раствор за инјектирање, во шише од 10 ml, е бистар раствор за употреба во вена. Концентрацијата на лекот изнесува 10 mg/ml есмолол хидрохлорид.

СУПРАВЕНТРИКУЛАРНА ТАХИКАРДИЈА

Дозата на есмолол треба индивидуално да се титрира. Се применува почетна доза, по која следува доза за одржување.

Ефективната доза на есмолол хидрохлорид изнесува 50 до 200 mikrogrami/kg/min, иако се применувале и дози од 300 mikrogrami/kg/min. Кај неколку пациенти била соодветна и просечна ефективна доза од 25 mikrogrami/kg/min.

Дијаграм за воведување и одржување на терапијата

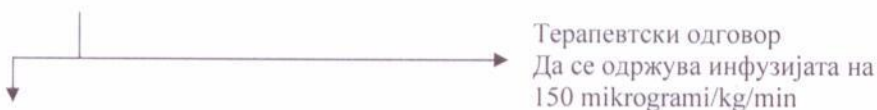
Инфузија на ударна доза од
500 mikrogrami/kg/min во тек на 1 минута,
а ПОТОА 50 mikrogrami/kg/min во тек на 4 минути



Несоодветен терапевтски одговор во тек на 5 минути
Да се повтори 500 mikrogrami/kg/min во тек на 1 минута
Да се зголеми инфузијата на одржување на 100 mikrogrami/kg/min во тек на 4 минути



Несоодветен терапевтски одговор во тек на 5 минути
Да се повтори 500 mikrogrami/kg/min во тек на 1 минута
Да се зголеми инфузијата на одржување на 150 mikrogrami/kg/min во тек на 4 минути



Несоодветен терапевтски одговор
Да се повтори 500 mikrogrami/kg/min во тек на 1 минута
Да се зголеми инфузијата на одржување на 200 mikrogrami/kg/min

Фалат Табела 1 и Табела 2 од трета страна

Како се приближувате кон саканата брзина на работата на срцето или на границата на сигурноста (на пр. снижен крвен притисок), ИЗОСТАВЕТЕ ја ударната инфузија и намалете ја дополнителната доза во инфузијата со 50 mikrogrami/kg/min на 25 mikrogrami/kg/min или помалку. По потреба интервалот меѓу титрациските чекори може да се продолжи од 5 на 10 минути.

НАПОМЕНА: Не е покажано дека дозите за одржување поголеми од 200 mikrogrami/kg/min имаат значајно поголеми корисни ефекти, а сигурноста на примените дози поголеми од 300 mikrogrami/kg/min не е испитана.

ПЕРИОПЕРАТИВНА ТАХИКАРДИЈА И ХИПЕРТЕНЗИЈА

При лечење на тахикардија и/или хипертензија кај периоперативен период, може да се користи следниот режим на дозирање.

- a) За интраоперативно лекување – кога во тек на анестезијата треба веднаш да се воспостави контрола, се употребува инјекција од 80 mg во болус во траење од 15 до 30 секунди, а потоа 150 mikrogrami/kg/min во инфузија. Брзината на инфузијата се титрира по потреба до 300 mikrogrami/kg/min. Бараниот волумен на инфузија за различна телесна тежина за пациентот е предвиден во Табела 2.
- b) По будењето на пациентот од анестезија, се применува инфузија од 500 mikrogrami/kg/min во траење до 4 минути, а потоа инфузија до 300 mikrogrami/kg/min. Бараниот волумен на инфузија за различна телесна тежина за пациентот е предвиден во

Табела 2.

- а) Во постоперациските ситуации кога има време за титрација, се употребува ударна доза од 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ во тек од една минута пред секоја титрациска доза како би се предизвикал брз почеток на делувањето. За титрација да се користат дози од 50, 100, 150, 200, 250 и 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ кои се употребуваат во тек на 4 минути, а престануваат да се употребуваат кога е постигнат саканиот терапевтски ефект. Бараниот волумен на инфузија за различна телесна тежина за пациентот е предвиден во Табела 2.

Потенцијални ефекти на претпазливост при дозирање на Есмолол:

Во случаи на несакани ефекти, дозата на есмолол може да се намали или неговата употреба може да се прекине. Фармаколошките несакани ефекти би требало да се повлечат во тек од 30 минути.

Доколку се развие реакција на местото на примена на инфузија, со внимание треба да се одбере алтернативно место на употреба на инфузијата како би се спречила екстравазација на растворот.

Употребата на инфузијата на есмолол која трае подолго од 24 часа не е испитана доволно. Инфузијата може само со внимание да се употреби во траење подолго од 24 часа.

Се советува постепено завршување на инфузијата поради ризикот од повратна тахикардија и повратна хипертензија. Како и кај сите бета-блокатори, поради тоа што ефектите на повлекување не можат да бидат исклучени, потребна е внимателност при нагло прекинување на администрација на Есмокард кај пациенти со коронарна артериска болест

Замена на есмолол со алтернативни лекови

По постигнување на соодветна контрола на брзината на работата на срцето и стабилна клиничка состојба, може да се почне со примена на алтернативни лекови (антиаритмици или антагонисти на калциум).

Намалување на дозата:

Кога есмололот се заменува со алтернативни лекови, лекарот мора внимателно да го проучи означувањето на алтернативниот лек и да ја намали дозата на есмолол на следниот начин:

- 1) Во тек на првиот час по првата доза на алтернативниот лек, брзината на инфузијата на есмолол мора да се намали на половина (50%).
- 2) По употреба на втора доза на друг алтернативен лек, треба да се следи терапевтскиот одговор на пациентот и доколку соодветната контрола се одржи во тек на првиот час, треба да се прекине инфузијата на есмолол.

Дополнителни информации за дозирање: како што се приближување кон саканиот терапевтски ефект или кон границата на сигурност (на пр. снижен крвен притисок), изоставете ја ударната доза и намалете ја дополнителната доза во инфузијата на 12,5–25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Истотака, ако сакате можете да го зголемите временското растојание помеѓу титрациските чекори од 5 на 10 минути.

Есмокард мора да престане да се употребува кога брзината на работата на срцето или крвниот притисок брзо се приближуваат или ја поминат границата на сигурноста, а потоа може повторно да се започне со примена без ударна инфузија, при пониска доза, откако брзината на работата на срцето или крвниот притисок се вратат на прифатливо ниво.

Посебни популации

Постари пациенти

Постарите пациенти треба да се третираат со внимателност, почнувајќи со пониска доза. Сеуште не се спроведени посебни испитувања кај постари пациенти. Но, анализата на податоците од 252 пациенти над 65 години старост, покажа дека немало разлики во фармакодинамичкиот ефект во споредба со податоците кај пациенти под 65 години старост.

Пациенти со оштетување на бубрезите

Потребно е внимание кога есмолол се применува кај пациенти со оштетување на бубрезите, затоа што киселиот метаболит се излачува преку бубрезите. Излачувањето на метаболитот значително е намалено кај пациенти со оштетување на бубрезите. Времето на полумелиминација е зголемено за околу десет пати над нормалата, а нивоата во плазмата се значително зголемени.

Пациенти со оштетување на црниот дроб

Во случаи на оштетување на црниот дроб не се потребни посебни мерки на внимание, затоа што естеразите во црвените крвни клетки имаат главна улога во метаболизмот на есмолол.

Педијатриска популација (во доба до 18 години старост)

Безбедноста и ефикасноста на Есмолол кај деца над 18 години се уште не се утврдени. Заради тоа, Есмолол не е индициран за употреба кај педијатриската популација (види дел 4.1). Моментално достапните податоци се опишани во дел 5.1 и 5.2 но не може да се даде препорака за дозирање.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на есмолол хидрохлорид или некоја помошна материја или други бета-блокатори (можна е вкрстена сензитивност помеѓу бета-блокаторите) наведена во дел 6.1
- Тешка брадикардија (помалку од 50 отчувања во минута)
- Синдром на “болен синус”; тешко нарушување на спроведувањето низ AV јазол (без електрично стимулирање на срцето); AV блок од 2. или 3. степен
- Кардиоген шок
- Тешка хипотензија
- Манифестен застој на срцето
- Истовремена или неодамнешна интравенска администрација на верапамил
- Есмолол не смее да се администрира во рок од 48 часа по прекинување на верапамил (види дел 4.5)
- Нелечен феохромоцитом
- Хипертензија на белите дробови
- Акутен астматичен напад
- Метаболичка ацидоза

4.4 Посебно предупредување и мерки на внимание при употребата

Се советува непрекинато да се прати крвниот притисок и EKG кај сите пациенти кои се лечат со есмолол.

Употребата на есмолол, поради контрола на вентрикуларниот одговор кај пациенти со супра вентрикуларни аритмии, треба внимателно да се воведе кога пациентот е хермодинамски загрозен или зема други лекови кои ги намалуваат еден или сите следни параметри: периферен отпор, полнење на срцето, контрактилност на миокардот или проширување на електричните импулси низ миокардот. И покрај брзиот почеток и престанок на делување на есмололот, забележани се неколку смртни случаи кај комплицирани клинички состојби каде есмололот наводно се користел за контрола на фреквенција на вентрикулите.

Најчесто забележан несакан ефект е хипотензија, која може брзо да се повлече со намалувањето на дозата или со прекин на дозата. Ова може да биде сериозно. Во случај на хипотензивна

епизода брзината на инфузијата треба да се намали или доколку е потребно и да се исклучи. Хипотензијата е обично реверзибилна (во рок од 30 минути по прекин на администрација на Есмолол). Во некои случаи поребни се дополнителни мерки за враќање на крвниот притисок. Кај пациентите со нозик систолен крвен притисок, потребно е дополнително внимание кога се прилагодува дозата и за време на траењето на инфузијата.

Брадикардија, вклучително тешка брадикардија и кардиак арест се појавиле при употреба на Есмолол. Есмолол треба да се употребува со посебно внимание кај пациенти со претретман на ниски срцеви удари и само тогаш кога потенцијалната корист го надминува ризикот.

Есмолол е контраиндициран кај пациенти со преогзистирачка тешка синус брадикардија (види дел 4.3). Доколку фреквенцијата на срцето се намали на помалку од 50-55 отчукувања во минута во мирување и пациентот осети симптоми поврзани со брадикардија, дозата мора да се намали или да се прекине администрацијата.

Иако симпатичката стимулација е потребна за поттикнување на циркулаторните функции кај конгестивниот застој на срцето, бета блокадата носи можен ризик од понатамошна депресија на контрактилноста на миокардот и предизвикува уште потежок застој. Континуирана депресија на миокардот со бета блокатори во тек на определен период во некои случаи може да доведе до срцев застој.

Потребно е внимание кога се употребува Есмолол кај пациенти со компромитирана срцева функција. При првиот знак или симптом на закана од застој на срцето, треба да се прекине употребата на есмолол. Иако прекилот на употребата може да биде доволен поради краткото време на полуреиминација на есмолол, може да се разгледа и употребата на определено лекување (види дел 4.9). Есмолол е контраиндициран кај пациенти со декомпензирана срцева слабост или други нарушувања на срцевата спроводливост (види дел 4.3)

Есмолол треба да се употребува со внимание и само после предтретман со алфа-рецептор блокатори кај пациенти со феохромоцитом (види дел 4.3)

Потребна е внимателност кога есмолол се употребува за третман на хипертензија следена од индуцирана хипотермија.

Пациентите со бронхоспастична болест воопшто не смеат да примаат бета блокатори. Поради својата релативна селективност за бета₁ рецептори и титрабилност, есмолол треба да се употребува со внимание кај пациенти со бронхоспастички заболувања. Но, како селективноста на есмолол на бета₁ рецепторите не е потполна, есмолол мора внимателно да се титрира како би се добила најниската можна делотворна доза. Во случај на бронхоспазам, инфузијата мора веднаш да се прекине и по потреба да се употреби бета₂ агонист.

Ако пациентот веќе зема лек кој ги стимулира бета₂ рецепторите, можеби ќе треба повторно да се процени дозата на тој лек.

Потребна е внимателност при употреба на есмолол кај пациенти со отежнато дишење или астма.

Мерки на претпазливост

Есмолол хидрохлорид мора да се употребува со внимание кај дијабетичари со суспектна или актуелна хипогликемија. Бета блокаторите можат да ги прикријат продромалните симптоми на хипогликемијата, како што е тахикардијата.

Вртоглавицата и потењето, сепак може да не бидат присутни. Истовремената употреба на бета блокатори и антидијабетични лекови може да го зголемат ефектот на антидијабетичните лекови (намалување на гликоза во крвта) (види дел 4.5)

Забележани се и реакции на местото на примена по инфузија со концентрација од 10 mg/ml и 20mg/ml. Овие реакции вклучуваат иритација и инфламација на местото на примена на инфузија како и многу потешки реакции како тромбоза, флебитис, некроза и пливови особено поврзани со екстравазација (види дел 4.8) Затоа мора да се избегнуваат инфузии во мали вени или низ пеперутка катетер. Ако се јави реакција на местото на инфузијата, треба да се употреби алтернативно место за инфузија.

Бета блокаторите може да го зголемат бројот и траењето на ангиозните напади кај пациенти со Prinzmetalова ангина, поради непречена вазоконстрикција на коронарните артерии посредувани со алфа рецептори. Неселективните бета блокатори не смеат да се употребуваат кај овие пациенти, додека бета₁ селективните блокатори смеат да се употребат само со крајно внимание.

Кај хиповолемични пациенти есмолол може да го ослаби рефлексот на тахикардија и да го зголеми ризикот од циркулаторен колапс. Заради тоа потребна е внимателност при употреба на есмолол кај овие пациенти.

Кај пациентите со периферни циркулаторни нарушувања (Raynaud-ова болест или синдром, интермитентна клаудикација), бета блокаторите треба да се употребуваат со голема внимателност бидејќи може да се јави влошување на овие нарушувања.

Некои бета блокатори, особено оние администрирани интравенски, вклучително есмолол, се поврзани со зголемување на нивоата на серумскиот калиум и хиперкалиемија. Ризикот е зголемен кај пациенти со ризик фактори како бубрежно оштетување и оние кои се на хемодијализа.

Бета блокаторите може да ја зголемат сензитивноста кон алергените и сериозноста од анафилактични реакции. Пациентите кои употребуваат бета блокатори може да не реагираат на вообичаените дози на епинефрин кој се употребува за третман на анафилактичните или анафилактоиди реакции (види дел 4.5)

Бета блокаторите се поврзани со развој на псоријаза или псоријазиформни ерупции и со влошување на псоријазата. Пациентите со лична или фамилијарна анамнеза на псоријаза треба да примат бета блокатори само после внимателно разгледување на очекуваната корист и ризик.

Бета блокаторите, како пропранолол и метопролол, може да прикријат одредени клинички знаци на хипертиреозидизам (како што е тахикардија). Наглото повлекување на постоечката терапија со бета блокатори кај пациенти со ризик или суспектни за развој на тиротоксикоза може да предизвика тироидна бура и овие пациенти мора да бидат следени внимателно.

Овој производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23mg) на вијала, односно есенцијално без натриум.

Педијатриска популација:

Безбедноста и ефикасноста на есмолол хидрохлорид кај деца не се утврдени.

4.5 Интеракции со други лекови и други видови на интеракции

Секогаш е потребна внимателност кога есмолол се употребува со други антихипертензивни лекови или други лекови кои можат да предизвикаат хипотензија или брадикардија: ефектот на есмолол може да биде зголемен или несаканите ефекти на хипотензијата или брадикардијата може да се влошат.

Антагонистите на калциум, како што се верапамил и во помал опсег дилтиазем, имаат негативно влијание на контрактилноста и AV спроводливоста. Таа комбинација не смее да се дава на пациенти со пореметена проводливост, а есмолол не смее да се применува во период

од 48 часа по престанокот на употреба на верапамил.

Антагонистите на калциум, како што се деривати на дихидропиридин (на пр. нифедипин), може да го зголемат ризикот од хипотензија. Кај пациенти со застој на срцето и оние кои се лекуваат со антагонисти на калциум, лекувањето со бета блокатори може да доведе до застој на работата на срцето. Се препорачува внимателна титрација на Есмокард и соодветен надзор на хемодинамските параметри.

Истовремена употреба на есмолол и антиаритмици од класа I (како што се дисопирамид и хинидин), како и амиодарон, може да го зголеми делувањето на двата лека на AV времето на спроведување и да има негативен инотропен ефект.

Истовремена употреба на есмолол и инсулин или орални антидијабетици може да го зголеми ефектот на снижување на шеќерот во крвта (особено неселективни бета блокатори). Бета адренергична блокада може да ја спречи појавата на знаци на хипогликемија (тахикардија) но други појави како што се вртоглавица и потење може да не бидат маскирани

Анестетици

Во случај кога волуминозната состојба на пациентите е нестабилна или истовремено се користат антихипертензивни, може да постои ослабен рефлекс на тахикардија и зголемен ризик од хипотензија.

Продолжување на бета блокадата го намалува ризикот од аритмија во тек на воведувањето во анестезија и интубација. Анестезиологот мора да биде информиран доколку пациентот покрај есмолол прима и бета блокатор. Хипотензивните ефекти на инхалаторниот анестетик може да бидат зголемени во присутноста на есмолол. Дозата на едниот или другиот лек може да се прилагоди по потреба, како би се одржала саканата хемодинамика.

Комбинација на Есмокард со ганглиски блокатори може да се зголеми хипотензивниот ефект.

Нестероидни противвоспалителни лекови може да го намалат хипотензивниот ефект на бета блокаторите.

Посебно внимание мора да се земе во предвид при истовремено земање на флоктафенин или амисулприд со бета блокатори.

Истовремена употреба на трициклични антидепресиви (како имипрамин и амитриптилин), барбитурати или фенотиазини (како хлорпромазин) како и други антихипертензивни лекови (како клозапин) може да го зголеми ефектот на снижување на крвниот притисок. Дозирање на Есмокард треба да се прилагоди на пониски дози како би се избегнала неочекувана хипотензија.

Кога се употребуваат бета блокатори, пациентите со ризик за анафилактични реакции може да реагираат повеќе на алергенска експозиција (случајно, дијагностички или терапевски). Пациентите кои употребуваат бета блокатори може да не реагираат на вообичаените дози на епинефрин употребен за третман на анафилактични реакции (види дел 4.4)

Симпатомиметичките лекови може да имаат спротивен ефект од оној на бета-адренергичните блокатори при истовремена употреба. Можна е потребата од прилагодување на дозата на било кој лек според одговорот на пациентот или треба да се земе во предвид употребата на алтернативни терапевски средства

Лековите кои доведуваат до намалување на залихата на катехоламин, на пр. резерпин, може да имаат адитивен ефект кога се применуваат со бета блокатори. Пациенти кои истовремено се лечат со Есмокард и лекови кои ги намалуваат резервите на катехоламин, мораат внимателно да се контролитаат поради знаците на хипотензија или изразена брадикардија, која може да предизвика вртоглавица, синкопа или постурална хипотензија.

Истовремено употребата на бета блокатори со моксодин или алфа-2агонисти (како клонидин)

го зголемува ризикот од повратна (en., "rebound") хипертензија. Кога клонидинот или моксонидинот се користат во комбинација со бета блокатори-и кога двата третмани треба да се прекинат, прво треба да се пркине бета блокаторот, а потоа клонидинот или моксонидинот после неколку дена.

Употребата на бета блокатори со ергот деривати може да резултира со тешка периферна вазоконстрикција и хипертензија.

Податоците од испитувањата на интеракциите на Есмокард и варфарин покажале дека истовремена употреба на Есмокард и варфарин не го менува нивото на варфарин во плазмата. Но, концентрациите на Есмокард биле двосмислено зголемени кога се давал со варфарин.

Кога интравенски истовремено се применувани дигоксин и Есмокард кај здрави испитаници, во некои точки на мерење се утврдило 10-20% зголемување на нивото на дигоксин во крвта. Комбинацијата на гликозиди на дигиталис и Есмокард може да го продолжи времето на AV спроводливост. Дигоксин не влијаел на фармакокинетиката на Есмокард.

Кога се испитувала интеракцијата на интравенски примениот морфин и Есмокард кај здрави пациенти, не е воочено дека тоа влијае на нивото на морфин во крвта. Концентрацијата на Есмокард во состојба на динамичка рамнотежа била зголемена за 46% во присуство на морфин, но ниту еден друг фармакокинетички параметар не бил сменет.

Влијанието на Есмокард на траењето на неуромускуларна блокада предизвикана од суксаметониум хлорид или мивакуриум се испитувал кај оперирани пациенти. Почетокот на неуромускуларната блокада со суксаметониум хлорид не бил сменет поради Есмокардот, но траењето на неуромускуларната блокада било продолжено од 5 на 8 минути. Есмокардот умерено го пролонгирал клиничкото времетраење (18.6%) и закрепнување (6.7%) од мивакуриум.

Иако интеракциите забележани во испитувањата со варфарин, дигоксин, морфиум, суксаметониум хлорид или мивакуриум немаат големо клиничко значење, Есмокард мора да се титрира со внимание кај пациенти кои истовремено се лекуваат со варфарин, дигоксин, морфиум, суксаметониум хлорид или мивакуриум.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Есмолол не се препорачува во бременоста.

Постојат ограничени податоци од употребата на есмолол хидрохлорид кај бремени жени. Испитувањата на животни покажале дека постои репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Есмолол хидрохлорид не се препорачува за време на бременоста. На база на фармаколошкото делување, потребно е да се земат во предвид несаканите ефекти кај фетусот во доцниот период на бременоста и новороденчето (особено хипогликемија, хипотензија и брадикардија).

Доколку се смета дека лекувањето со есмолол е неопходно, мора да се следи утероплацентарниот проток на крв и феталниот раст. Новороденчето треба внимателно да се следи.

Доење

Не се препорачува доење во тек на употребата на есмолол.

Фертилитет

Не постојат човечки податоци за есмолол врз фертилитетот.

4.7 Влијание на способноста за управување со моторни возила и работа на машини

Нема влијание.

4.8 Несакани ефекти

Во случај на несакани ефекти, дозата на може да се намали или неговата употреба да се прекине. Повеќето од забележаните несакани ефекти се благи и минливи. Најважен несакан ефект е хипотензија.

Следните смерници се користат за класификација на зачестеноста на несаканите ефекти:

- Многу често ($\geq 1/10$)
- Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- Ретко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
- Многу ретко ($< 1/10\ 000$)
- Непознато (не може да се процени од достапните податоци)

Нарушувања на нервниот систем

- Често: парестезија, нарушување на вниманието, вртоглавица¹, поспаност, главоболка, конфузна состојба, агитација
- Помалку често: конвулзии, синкопа, , нарушување на говорот

Нарушувања на срцето

- Помалку често: брадикардија, атриовентрикуларен блок, зголемен белодробен артериски притисок, срцева слабост, вентрикуларни екстрасистоли, нодален ритам, ангина пекторис
- Многу ретко: синусен напад, асистола
- Непознато: забрзан идиовентрикуларен ритам, коронарен артериоспазам, кардиак арест

Нарушувања на очите

- Помалку често: оштетување на видот

Нарушувања на дишниот систем, градите и медиастинумот

- Помалку често: бронхоспазам, отежнато дишење, диспнеа, затнатост на носот, едем на белите дробови, пиштење, крепитации

Нарушувања на дигестивниот систем

- Често: мачнина, повраќање
- Помалку често: дисгеузија, диспепсија, затвор, сува уста, болку во стомакот

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

- Помалку често: задршка на урината

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- Многу често: дијафореза¹
- Помалку често: еритем², промена на бојата на кожата²
- Многу ретко: некроза на кожата (поради екстравазација)²
- Непознато: псоријаза³, ангиоедем, уртикариа

Нарушувања на мускулно-костениот систем и сврзното ткиво

- Помалку често: болка во мускулно-костениот систем⁴

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- Често: анорексија
- Непознато: хиперкалемија, метаболна ацидоза

Нарушувања на крвоносниот систем

- Многу често: хипотензија

- Помалку често: периферна исхемија, бледило, црвенило
- Многу ретко: тромбофлебитис²

Општи нарушувања и реакции на местото на примена

- Често: астенија, умор, реакција на местото на примена на инфузијата, воспаление на местото на примена на инфузијата, стврднување на местото на примена на инфузијата
- Помалку често: болка, едем¹, болка², печење на местото на примена на инфузијата, горештина, студенило, екхимоза на местото на примена на инфузијата
- Непознато: флебитис на местото на примена на инфузијата, везикули на местото на примена на инфузијата, пликови

Психијатриски нарушувања

- Често: депресија, анксиозност,
- Помалку често: абнормално размислување

- ¹ Вртоглавицата и дијафорезата се поврзани со симптоматската хипотензија.
- ² Поврзано со реакциите на местото на примена на инјекцијата и инфузијата.
- ³ Бета блокатори како група на лекови може во некои случаи да предизвикаат или да ја влошат псоријазата.
- ⁴ Вклучува болка меѓу лопатките и костохондритис

4.9 Предозирање

Забележани се случаи на ненамерно предозирање со големи дози. Некои од тие случаи на предозирање имале смртен исход, додека други довеле до траен инвалидитет. Дозите во болуси во опсег од 625 mg до 2,5 g (12,5-50 mg/kg) биле смртоносни.

Симптоми

Во случаи на предозирање може да се јават следните симптоми: тешка хипотензија, синусна брадикардија, атриовентрикуларен блок, застој на работата на срцето, кардиоген шок, срцев арест, бронхоспазми, респираторен застој, губење на свеста до кома, конвулзии, мачнина, повраќање, хипогликемија и хиперкалемија.

Поради краткото време на полуелиминација ЕСМОКАРД 100 mg/ml раствор за инјектирање (приближно 9 минути), првиот чекор во третманот на токсичноста е да се прекине со лекот. Времето потребно да се изгубат симптомите по предозирањето ќе зависи од количината на примен ЕСМОКАРД. Тоа може да трае подолго од 30 минути, колку е потребно за повлекување на симптомите при прекинувањето на терапевтските дози. Може да биде потребно да се примени вештачко дишење. На база на забележаните клиничките ефекти потребно е да се разгледаат и применат следните општи мерки:

Брадикардија: атропин или други антихолинергични лекови треба да се дадат во вена. Ако брадикардијата не може задоволително да се лекува, можеби ќе биде потребно да се употреби електричен стимулатор на срцето.

Бронхоспазам: потребно е да се употреби бета-2-симпатомиметик како аеросол. Доколку тоа не е доволно, може да се разгледа употребата на бета-2-симпатомиметик или аминофилин во вена.

Симптоматска хипотензија: се применува течност и/или пресорски лекови во вена.

Кардиоваскуларна депресија или кардиоген шок: може да се применат диуретици или симпатомиметици. Дозата на симпатомиметици (зависно од симптомите: добутамин, допамин, норадреналин, изопреналин итн.) зависи од терапевтскиот ефект.

Во случаи на понатамошно лекување, во вена може да се дадат следните лекови базирано на клиничката ситуација и проценката на третманот од здравствените работници:

- атропин
- инотропни лекови
- јони на калциум

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамички особини

Фармакотерапевтска група: Блокатори на бета-рецептори, селективни
АТС код: C07AB09

Есмолол е бета селективен (кардиоселективен) блокатор на адренергични рецептори.

Есмолол во терапевтски дози нема важно интринзичко симпатомиметичко делување и нема особини на стабилизатор на мембраната.

На база на фармаколошките особини делувањето на есмолол настапува брзо и трае кратко, поради што дозата може брзо да се прилагоди.

По голема почетна доза, концентрацијата во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа се постигнува во време од 5 минути. Но, терапевтскиот ефект се постигнува порано од стабилната концентрација во плазмата. Брзината на инфузијата тогаш може да се прилагоди за да се постигне саканиот фармаколошки ефект.

Есмолол хидрохлорид има познати хемодинамски и електрофизиолошки ефекти на бета блокатори:

- намалување на срцевата фреквенција во мирување и при телесен напор
- намалување на зголемена срцева фреквенција предизвикана од изопреналин
- продолжено време на заздравување на SA-јазол
- успорување на AV спроводливост
- продолжување на AV интервалот со нормален синусен ритам и текот на атриската стимулација без успорување низ His-Purkinje-ови влакна
- продолжено PQ време, предизвикување на AV блок од II степен
- продолжување на функционалниот рефракторен период во срцевите предкомори и комори-негативен инотропен ефект со намалена ејекциска фракција
- намалување на крвниот притисок

Употреба кај педијатриската популација

Неконтролираното испитување на фармакокинетиката/активноста спроведено кај 26 педијатриски пациенти со суправентрикуларна тахикардија (SVT) на возраст од 2-16 години старост. Ударната доза од 1000 mikrogrami/kg есмолол била употребена по континуирана инфузија од 300 mikrogrami/kg/min. SVT била запрена кај 65% од пациентите за време од 5 минути од почетокот на примање есмолол.

Во рандомизирано, но и неконтролирано испитување на споредба на дозата, била проценета ефективноста кај 116 педијатриски пациенти со хипертензија по корекција на коактацијата на аортата на возраст од 1 недела до 7 години старост. Пациентите примале почетна инфузија од 125 mikrogrami/kg, 250 mikrogrami/kg или 500 mikrogrami/kg, по што следувала континуирана инфузија од 125 mikrogrami/kg/min, 250 mikrogrami/kg/min односно 500 mikrogrami/kg/min. Немало знашајни разлики во хипотензивниот ефект помеѓу тие 3 терапевтски групи. Кај вкупно 54% пациенти требало да се примени и некој друг лек наместо есмолол за да се постигне задоволителна контрола на крвниот притисок. Немало видливи разлики во таа смисла помеѓу групите кои примале различни дози.

5.2 Фармакокинетички особини

Кинетиката на есмолол кај здрави лица е линеарна, а концентрацијата во плазмата е пропорционална на дозата. Доколку не се употреби ударна доза, тогаш состојбата на динамичка рамнотежа за концентрацијата во крв се постигнува за време од 30 секунди кај дози во распон од 50 до 300 mikrogrami/kg во минута.

Времето на полураспределба на есмолол хидрохлорид се постигнува брзо, за околу 2 минути.

Волуменот на распределба изнесува 3,4 L/kg.

Есмолол хидрохлорид го разградуваат естеразите до кисел метаболит (ASL-8123) и метанол. Процесот се одвива со хидролиза на естерската група во црвените крвни зрнца.

Метаболизмот на есмолол хидрохлорид не зависи од дозата доколку таа изнесува помеѓу 50 и 300 mikrogrami/kg/minuta.

55% есмолол хидрохлорид и само 10% од киселиот метаболит се врзува за хумани плазма протеини.

Времето на полуелиминација по употреба во вена изнесува приближно 9 минути.

Вкупниот клиренс изнесува 285 ml/kg/minuti и не зависи од протокот низ црниот дроб или некој друг орган. Есмолол хидрохлорид се излачува преку бубрезите, делумно во непроменет облик (помалку од 2% од примената количина), делумно во облик на кисел метаболит кој има слабо (помалку од 0,1% есмолол) бета-блокирачко делување. Киселиот метаболит се излачува со мокрачата, а неговото време на полуелиминација изнесува приближно 3,7 часа.

Деца

Фармакокинетичко испитување е спроведено на 22 педијатриски пациенти на возраст од 3-16 години старост. Ударна доза од 1000 mikrogrami/kg есмолол била применета по континуирана инфузија од 300 mikrogrami/kg/min. Забележаниот вкупен телесен клиренс изнесувал 119 ml/kg/min, просечниот волумен на распределба 283 ml/kg, а просечното завршно време на полуелиминација е 6,9 минути, што укажува на тоа дека кинетиката на есмолол кај деца е слична на онаа кај возрасни. Но, забележано е поголемо варирање помеѓу поедини испитаници.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста на употребата

Не се забележани тератогени ефекти кај испитувањата на животни. Кај зајаци забележан е токсичен ефект на ембрионите (зголемена фетална ресорпција) која веројатно ја предизвикал есмололот. Тој ефект е воочен при дози барем 10 пати поголеми од терапевтската доза. Не се спроведени испитувања на ефектот на есмолол на плодност ниту се испитани неговите перинатални и постнатални ефекти. Воочено е дека есмолол нема мутагено делување кај неколку *in vitro* и *in vivo* испитани состави. Сигурноста на употреба на есмолол не е пратена во долготрајни испитувања.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Попис на помошни материи

Натриум ацатат трихидрат

Оцетна киселина 99%

Хлороводородна киселина 10% (за прилагодување на pH)

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Есмокард 100 mg/10 ml раствор за инјектирање **НЕ СМЕЕ** да се користи заедно со раствори на натриум карбонат или други лекови

6.3 Рок на употреба

24 месеци

Лекот е хемиски и физички стабилен 24 часа при температура од 2 до 8° C. Од микробиолошка гледна точка, лекот мора веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, времето и условите на чување на лекот до употребата се одговорност на корисникот и не би требало да трае подолго од 24 часа при температура од 2 до 8° C, освен ако отворањето не е спроведено во контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Посебни мерки при чување на лекот

Да се чува на температура до 25°C.
Вијалата да се чува во картонската кутија поради заштита од светлина.
За условите на чување види дел 6.3.

6.5 Вид и содржина на внатрешното пакување (вијала)

1 вијала од 10 ml раствор содржи 100 mg есмолол хидрохлорид (10 mg/ml).
Вијала од прозирно безбојно стакло, со затварач од хлорбутилна гума содржи 10 ml раствор за инјектирање.
Вијалите се спакувани во картонска кутија.

Големина на пакувањето: 5 вијали во кутија

6.6 Упатство за употреба и ракување и посебни мерки за отстранување на неискористениот лек и отпадните материјали кои потекнуваат од лекот

Пред употреба растворот мора визуелно да се прегледа за да не содржи никакви честички и обојување. Растворот смее да се употреби само ако е бистар и безбоен.
Целиот неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани соодветно на прописите за отстранување на опасен медицински отпад.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Провиденс, д.о.о. Загреб, Претставништво во Македонија,
Козара 13 А, лок. 2,
1000 Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ДАТУМ НА ОБНОВАТА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ЗБИРНИОТ ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

Март, 2017