

8h

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК

ESMOCARD LYO/ЕСМОКАРД ЛИО 2500 mg прашок за концентрат за раствор за инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 вијала од 50 ml содржи 2500 mg есмолол хидрохлорид.

Секој ml од реконституираниот концентрат за раствор за инфузија содржи 50 mg есмолол хидрохлорид (50 mg/ml).

Секој ml од разблажениот раствор за инфузија содржи 10 mg есмолол хидрохлорид (10 mg/ml).
За вкупна листа на помошни материји види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Прашок за концентрат за раствор за инфузија.
Прашокот е бел, до скоро бел.

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 атриска фибрилација или атриско бранување во пери-операциски, после операциски или други ситуации, кога е пожелна краткотрајна контрола на срцевата фреквенција со помош на краткотривачки лек.

Есмолол хидрохлорид исто така е индициран кај тахикардија и хипертензија кои се случуваат во периоперациска фаза и во некомпензациска синус тахикардија кога е, според проценката на лекарот, потребна посебна интервенција поради зголемената работа на срцето.
Есмолол хидрохлорид не е наменет за хронична употреба.

4.2 Дозирање и начин на употреба

ЕСМОКАРД ЛИО 2500 mg прашок за концентрат за раствор за инфузија НЕ СМЕЕ ДА СЕ АДМИНИСТРИРА БЕЗ ДА СЕ РЕКОНСТИТУИРА/РАЗБЛАЖИ.

Реконституираниот и разблажен раствор за инфузија мора да се употреби веднаш по отворањето (види дел 4.4 и 6).

Администрацијата на несоодветно реконституиран/разблажен ЕСМОКАРД ЛИО може да резултира со смрт (види дел 4.4).

Дозирање

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

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.

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.



Не е забележано дека нагло прекинување на есмолол кај пациенти предизвикува прекинување на ефектите, кои може да се појават при нагло прекинување на употребата на бета блокатори во случај на хронична употреба кај пациенти со коронарна болест (CAD). Меѓутоа, сепак е потребно внимание при нагло прекинување на инфузијата на есмолол кај пациенти со коронарна болест (CAD).

ПЕРИОПЕРАТИВНА ТАХИКАРДИЈА И ХИПЕРТЕНЗИЈА

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

- а) За интраоперациско 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.
- б) 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.
- в) Во постоперациските ситуации кога има време за титрација, се употребува ударна доза од 500 mikrogrami/kg/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 mikrogrami/kg/min кои се употребуваат во тек на 4 минути, а престануваат да се употребуваат кога е постигнат саканиот терапевтски ефект.

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).

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 mikrogrami/kg/min. Истотака, ако сакате можете да го зголемите временското растојание помеѓу титрациските чекори од 5 на 10 минути.

ЕСМОКАРД ЛИО 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.

Специјални популации

Постари пациенти

Се уште 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 полуелиминација 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)

Достапни се ограничени податоци за употребата на есмолол хидрохлорид кај деца (види дел 5.1 и 5.2). Достапните податоци не зборуваат во прилог на делотворноста и сигурноста на неговата употреба во педијатриската популација, и затоа таква употреба не се препорачува.

Начин на употреба

Прашокот мора да се реконституира/разблажи пред употреба. Реконституираниот/разблажен прашок може да се администрира во две различни концентрации во два различни волумени:

1. Стандардниот концентрација е 10 mg/ml, со користење на финален волумен од 250 ml
2. Во некои случаи каде што се смета дека е потребно помал волумен, повисока концентрација (50 mg/ml) може да се подготви со растворање на прашокот во финален волумен од 50 ml и да се администрира со PERFUSOR/мотор пумпа. Постои ограничено клиничко искуство со употребата на оваа повисока концентрација. Оваа повисока концентрација треба да се инфузира само преку голема вена или со централен катетер со користење на perfusor пумпа (види дел 4.4). Видете го делот 6.6 за начинот на подготовка.

КОНВЕРЗИОНА ТАБЕЛА ЗА СТЕПЕНОТ НА ИНФУЗИЈА (микрограми/kg/min → ml/min) за разреден раствор за инфузија (10 mg/ml) се администрира преку СТАНДАРДНА ИНФУЗИЈА:

Таблица за претворање единиците: mikrogram/kg/min → ml/min (есмоло разреден до јачина од 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
Само 1 минута							
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



Таблица за претворање на единиците: mikrogram/kg/min → ml/h (есмолол разреден до јачина од 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
	Само 1 минута						
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

КОНВЕРЗИОНА ТАБЕЛА ЗА СТЕПЕНОТ НА ИНФУЗИЈА (микрограми/kg/min → ml/мин) за концентриран раствор за инфузија (50 mg/ml) се администрира преку PERFUSOR/MOTOR ПУМПА:

Таблица за претворање на единиците: mikrogram/kg/min → ml/min (есмолол разреден до јачина од 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
	само 1 минута						
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

Таблица за претворање на единиците : microgram/kg/min → ml/min (смолол разреден до јачина 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
	1 minute only						
kg	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min
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 Контраиндикации

- Преосетливост на есмолол хидрохлорид или некоја помошна материја
- 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 срцато
- Нелечен феохромоцитом
- Хипертензија на белите дробови
- Акутен астматичен напад
- Метаболичка ацидоза

4.4 Посебно предупредување и мерки на внимание при употребата

ЕСМОКАРД ЛИО 2500 mg прашок за концентрат за раствор за инфузија мора да се реконституира, разблажи и да се употреби веднаш по отворањето (види дел 6).

Несоодветно разблажување на ЕСМОКАРД ЛИО може да резултира со тешки шредозирања. Овие предозирања може да резултираат со смртни случаи или хронични нарушувања (види дел 4.9).

Се советува постапно прекинување на примената на инфузијата, поради ризик од повратна тахикардија.

Есмолол хидрохлорид мора да се употребува со внимание кај пациенти со шеќерна болест или во случај на хипогликемија:

Тежината на хипогликемијата е помала од онаа проследена кај помалку кардио-селективните бета-блокатори. Бета-блокаторите можат да ги прикријат продромалните симптоми на хипогликемијата, како што е тахикардијата.

Вртоглавицата и потењето, сепак може да не бидат присутни.

Најчесто забележан несакан ефект е хипотензија, која може брзо да се повлече со намалувањето на дозата или со прекин на дозата. Кај пациенти со низок систолен крвен притисок потребно е посебно внимание при прилагодувањето на дозата и во тек на инфузијата за одржување.

Се советува непрекинато да се прати крвниот притисок и EKG кај сите пациенти кои се лечат со есмолол. Во случај на хипотензивна епизода, брзината на инфузијата мора да се намали или, по потреба, да се прекине.

Поради своето негативно влијание на времето на спроведувањето, бета-блокаторите мора да се даваат со внимание кај пациенти со срцев блок од прв степен.

Постарите пациенти треба да се лечат со внимание и да се почне со пониска доза, но подносливоста кај постари пациенти вообичаено е добра.

Бета-блокаторите може да го зголемат бројот и траењето на ангиозните напади кај пациенти со



Принзметалова ангина, поради непречена вазоконстрикција на коронарните артерии посредувани со алфа-рецептори. Не-селективните бета-блокатори не смеат да се употребуваат кај овие пациенти, додека бета₁ селективните блокатори смеат да се употребат само со крајно внимание.

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. 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 полумелиминација на есмолол, може да се разгледа и употребата на определено лекување (види дел 4.9).

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.

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.

Есмолол треба да се употребува со внимание кај пациенти со историја на пиштење и астма. Кај пациенти кои боледуваат или боледувале од псоријаза, употребата на есмолол хидрохлорид мора внимателно да се процени, како и во било кој друг случај.

Кај пациенти со нарушување на периферната циркулација (Raynaud-ова болест или синдром, интермитентна клаудикација), бета-блокаторите мораат да се употребуваат со големо внимание, затоа што може да настапи влошување на тие пореметувања.

Бета-блокаторите може да предизвикаат брадикардија. 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. Бета-блокаторите може да ја зголемат осетливоста кон алергени, како и сериозноста на анафилактичката реакција.

Инфузија со концентрација од 20 mg/ml поврзана е со значителна венска надразливост и тромбофлебитис кај животни и луѓе. Екстравазација на инфузијата со концентрација од 20 mg/ml може да предизвика сериозни несакани реакции на местото на примена и можна некроза на кожата.

Забележани се и реакции на местото на примена по инфузија со концентрација од 10 mg/ml. Затоа мора да се избегнуваат инфузии во мали вени или низ лептир катетер. Администрацијата на 50 mg/ml треба стриктно да се врши во голема вена или во централниот катетер со употреба на перфузор пумпа.

Употреба кај педијатриска популација (на возраст до 18 години старост)

Сигурноста и ефикасноста на употребата на есмолол хидрохлорид кај деца не е утврдена.



4.5 Интеракции со други лекови и други видови на интеракции

Антагонистите на калциум, како што се верапамил и во помал опсег дилтиазем, имаат негативно влијание на контрактилноста и AV спроводливоста. Како и кај употребата на други бета-блокатори, и кај употребата на есмолол во комбинација со верапамил потребно е внимание кај пациенти со нарушена вентрикуларна функција. 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 употребата 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 ЛИО 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 не-селективни бета-блокатори). Бета-адренергичната блокада може да ја спречи појавата на знаци на хипогликемија (тахикардија).

Анестетици

Во случаи 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 зајакнати во присуство на есмолол. Дозата на едниот или другиот лек може да се прилагоди по потреба, како би се одржала саканата хемодинамика.

Комбинација на Есмокард ЛИО со ганглиски блокатори може да го 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, барбитурати и фенотиазини како и други антихипертензивни лекови може да го зголемат ефектот на снижување на крвниот притисок. Дозирањето на Есмокард ЛИО треба да се прилагоди на пониски дози како би се избегнала неочекувана хипотензија.

Симпатомиметичките лекови може да имаат спротивен ефект од оној на бета-адренергичните блокатори.

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 ЛИО и лекови кои ги намалуваат резервите на катехоламин, мораат внимателно да се контролираат поради знаците на хипотензија или изразена брадикардија, која може да предизвика вртоглавица, синкопа или постурална хипотензија.



Истовремено употребата на клонидин и бета-блокатори го зголемува ризикот од повратна (ен., "rebound") хипертензија. Кога клонидинот се користи заедно со не-селективни бета-блокатори, како што е пропранолол, лечењето со клонидин мора да се продолжи уште некое време по лекувањето кога се прекинува употребата на бета-блокатори.

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

Кога интравенски истовремено се применувани дигоксин и Есмокард ЛИО 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 ЛИО може да го продолжи времето на AV спроводливост. Дигоксин не влијаел на фармакокинетиката на Есмокард ЛИО.

Кога се испитувала интеракцијата на интравенски примениот морфин и Есмокард ЛИО кај здрави пациенти, не е воочено дека тој влијае на нивото на морфин во крвта. Концентрацијата на Есмокард ЛИО 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 ЛИО на траењето на неуромускулна блокада предизвикана од суксаметониум хлорид се испитувал кај оперирани пациенти. Почетокот на неуромускулната блокада со суксаметониум хлорид не бил сменет поради Есмокард ЛИО, но траењето на неуромускуларната блокада било продолжено од 5 до 8 минути.

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

4.6 Бременост и доене

Бременост

Есмолол не се препорачува во бременоста.

Нема доволно податоци како би можело да се утврди дали употребата на есмолол во тек на бременоста има штетни ефекти. За сега нема показатели на зголемен ризик од природени мани кај луѓето. Испитувањата на животни покажале дека постои репродуктивна токсичност (види дел 5,3). Можен ризик за луѓето не е познат. 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).

Бета-блокаторите го намалуваат плацентарната циркулација.

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.

Доене

Не е познато дали се излучува есмолол во мајчиното млеко. Не се препорачува доене во тек на употребата на есмолол.

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 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 ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)

Ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$)

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
- Помалку често: конвулзии, синкопа, дисгеусија, нарушување на говорот

Нарушувања на срцето

- Помалку често: брадикардија, атриовентрикуларен блок
- Многу ретко: синусен напад, асистола

Нарушувања на очите

- Помалку често: оштетување на видот

Нарушувања на дишниот систем, градите и медијастинумот

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

Нарушувања на дигестивниот систем

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

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

- Помалку често: задршка на урината

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- Многу чест: дијафореза
- Помалку често: еритем², промена на бојата на кожата²
- Многу ретко: некроза на кожата поради екстравазација²
- Непознато: псоријаза³

Нарушувања на мускулно-костениот систем и сврзното ткиво

- Помалку често: болка во мускулно-костениот систем

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- Често: анорексија

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 во градите, едем², болка², печење на местото на примена на инфузијата, горештина и студенило



Психијатриски нарушувања

- Често: депресија, анксиозност, конфузна состојба, агитираност
- 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.

4.9 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 хопотензија, синусна брадикардија, атриовентрикуларен блок, застој на работата на срцето, кардиоген шок, срцев напад, бронхоспазми, респираторен застој, губење на свеста до кома, конвулзии, мачнина, повраќање, хипогликемија и хиперкалемија.

Поради краткото време на полуюелиминација ЕСМОКАРД ЛИО прашок за концентрат за раствор за инфузија (приближно 9 минути), првиот чекор во лекувањето на токсичноста мора да се прекине со администрацијата на лекот. Времето потребно да се изгубат симптомите по предозирањето ќе зависи од количината на примен ЕСМОКАРД ЛИО. 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, може 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:

- Атропин: 0,5-2 mg
- инотропни лекови
- јони на калциум

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамички особини

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

Есмолол е кардиоселективен бета-инхибитор за парентерална употреба.



Есмолол во терапевтски дози нема важно интринзичко симпатомиметичко делување и нема особини на стабилизатор на мембраната (локален анестетик).

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 (без почетна доза, за време од 30 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 предклетки и клетки
- негативен инотропен ефект со намалена ејекциска функција
- намалување на крвниот притисок

Употреба кај педијатриската популација

Неконтролирана студија за фармакокинетиката/ефикасност била спроведена кај 26 педијатриски пациенти со суправентрикуларна тахикардија (SVT) на возраст од 2-16 години старост. Ударната доза од 1000 mikrogrami/kg есмолол била администрирана, а потоа пропратена со 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 рандомизирана, но неконтролирана студија за споредби на дозата, била проценета ефективноста кај 116 педијатриски пациенти со хипертензија по корекција на коарктацијата 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 значајни разлики во хипотензивниот ефект помеѓу тие 3 терапевтски групи. Кај вкупно 54% од пациентите 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 на концентрацијата во крвта се постигнува за време од 30 минути 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 метаболизираат естеразите до кисел метаболит (ASL-8123) и метанол. Процесот се одвива со хидролиза на естерската група од естеразите во црвените крвни зрна.



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

Есмолол хидрохлорид е 55% врзан за хуманите плазма протеини соиредено со само 10% за киселиот метаболит.

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

Вкупниот клиренс изнесува 285 ml/kg/minuta 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 спроведено на 22 педијатриски пациенти на возраст од 3-16 години старост. Ударна доза од 1000 mikrogrami/kg есмолол била применета, и пропратена со 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 полу-елиминација 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 Неклинички 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 испитана во долготрајни испитувања.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Попис на помошни материи

Нама.

6.2 Инкомпатибилност

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи освен со оние кои се наведени во делот 6.6.

6.3 Рок на употреба

60 месеци

Да се чува на температура од 25° C.

Отворениот, реконституираниот и разблажен лек е стабилен 24 часа на температура од 25° C. Од микробиолошка гледна точка производот мора да се употреби веднаш по отворањето и разблажувањето. Ако не се употреби веднаш, корисникот е одговорен за употребата и администрацијата. Нормално, периодот на употреба не би смеел да трае подолго од 24 часа на температура од 2-8° C, освен ако отворањето, реконституијата/разблажувањето не се спроведени во контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Посебни мерки при чување на лекот



Овој медицински производ не бара специјални услови за чување.
За условите на чување на реконституираниот раствор види дел 6.3.

6.5 Вид и содржина на внатрешното пакување (вијала)

Вијала од прозирно, безбојна, 50 ml стаклена вијала, со затварач од хлорбутилна гума и флип-оф поклопец содржи 2500 mg за концентрат за раствор за инфузија. Вијалата е спакувана во надворешна картонска кутија.

Големина на пакувањето: 1 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

УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА

ESMOCARD LYO 2500 mg прашок за концентрат за раствор за инфузија НЕ СМЕЕ ДА СЕ АДМИНИСТРИРА БЕЗ РЕКОНСТИТУЦИЈА/РАЗРЕДУВАЊЕ.

Прашокот мора да се реконституира/разреди пред употреба. Реконституираниот/разблажен прашок може да се администрира во две различни концентрации во два различни волумени (види дел 4.2):

1. Прашокот може да се администрира како разблажен раствор за инфузија (10 mg/ml) со волумен од 250 ml преку стандардни ИНФУЗИЈА.

ИЛИ

2. Прашокот може да се администрира како концентриран раствор за инфузија (50 mg/ml) со волумен од 50 ml со PERFUSOR/МОТОР ПУМПА. Постои ограничено клиничко искуство со употребата на оваа повисока концентрација. Оваа повисока концентрација треба да се инфузира само преку голема вена или централен катетер со користење на perfusor пумпа (види дел 4.4).

1. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА на разблажен раствор за инфузија (10mg/ml) администриран со СТАНДАРДНА ИНФУЗИЈА:

Презентација	Волумен на дилуент кој треба да се додаде	Финална концентрација на реконституираниот/разблажен раствор	Финален волумен на реконституиран иот/разблажен раствор	Администрација
2500 mg Esmolol прашок	Чекор 1 Реконституирај една вијала со 50 ml од еден од доле наведени раствори. Чекор 2 Раствори ја одеднаш реконституираната содржина на вијалата (50 ml) до 250 ml со еден од доленаведените раствори.	10 mg/ml	250 ml	Стандардна инфузија со волумен од 250 ml

II. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА на концентриран раствор за инфузија (50mg/ml) администриран со ПЕРФУЗОР/МОТОР ПУМПА:

Презентација	Волумен на дилуент кој треба да се додаде	Финална концентрација на реконституираниот/разблажен раствор	Финален волумен на реконституираниот/разблажен раствор	Администрација
--------------	---	--	--	----------------



2500 mg Esmolol прашок	Реконституир ај една вијала со 50 ml од еден од доле наведени раствори. Не е потребно понатамошно разблажување	50 mg/ml	50 mg/ml	Употреби перфузор/моторн а пумпа која има отвори со 50 ml волумен
------------------------------	--	----------	----------	---

Соодветни раствори за реконституција се:

NaCl 9 mg/ml (0.9 %) раствор.

Glucose 50 mg/ml (5%) раствор

Glucose 50 mg/ml (5%) во Ringer's раствор

Glucose 50 mg/ml (5%) во NaCl 9 mg/ml (0.9%) раствор

Glucose 50 mg/ml (5%) во Ringer-lactate раствор

Ringer-lactate раствор

Разредувачи за финалниот раствор за инфузија најчесто се користат за интравенозно администрање на течности, во стакло, како и во ПВЦ шишиња.

Белиот до скоро белиот лиофилизиран прашок ќе се раствори комплетно по реконституцијата. Мешајте нежно се додека не се добие бистар раствор.

Реконституираниот раствор треба визуелно да се испита за присуство на честички и обојување. Само бистри и безбојни раствори треба да се употребат.

Отворениот, реконституиран и разреден производ е физичко хемиски стабилен во текот на 24 часа на температура од 25 °C. Од микробиолошки аспект, производот мора да се употреби веднаш. Во случај тоа да не е направено, корисникот е одговорен за употреба и администрација. Нормално, рокот на употреба не е повеќе од 24 часа на температура од 2-8 °C, освен ако отворањето, реконституцијата/разредувањето не е изведено во контролирани и валидирани асептични услови.

Целиот неупотребен раствор и контејнерите треба да се отстранат во зависност со правилата за отстранување на 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

15-246/12

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

22.06.2012



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

Март, 2017

