

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Esmocard 100 mg/10 ml injekční roztok

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna injekční lahvička s 10 ml injekčního roztoku obsahuje esmolol hydrochlorid 100 mg.

1 ml vodného roztoku obsahuje esmolol hydrochlorid 10 mg (10 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Esmolol hydrochlorid je indikován k léčbě supraventrikulární tachykardie (s výjimkou preexcitačních syndromů) a k rychlé kontrole komorové frekvence u pacientů s fibrilací nebo flutterem síní peroperačně, postoperačně nebo za jiných okolností, kdy je zapotřebí krátkodobá kontrola komorové frekvence krátce působícím lékem.

Esmolol hydrochlorid je rovněž indikován u tachykardie a hypertenze vzniklé v perioperační fázi a u nekompenzované sinusové tachykardie, pokud rychlá srdeční frekvence vyžaduje dle úsudku lékaře specifickou intervenci.

Esmolol hydrochlorid není určen k použití u chronických stavů.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Esmocard 100 mg/10 ml injekční roztok v 10 ml injekční lahvičce je čirý roztok k přímému intravenóznímu podání. Koncentrace tohoto přípravku je 10 mg/ml esmololi hydrochloridum.

Na trhu je též koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v koncentraci 2500 mg/10 ml (250 mg/ml) v jedné ampulce. Tento přípravek se musí před podáním ředit.

### **SUPRAVENTRIKULÁRNÍ TACHYARYTMIE**

Dávku esmololu je třeba titrovat individuálně. Nejprve je zapotřebí zahajovací dávka, po které následuje dávka udržovací.

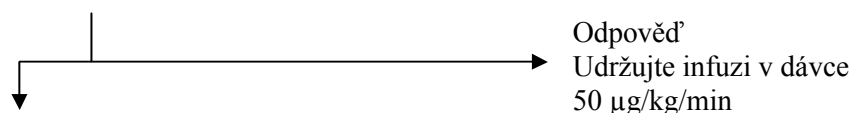
Účinná dávka esmololu hydrochloridum se pohybuje v rozmezí od 50 do 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , ačkoli se používají i dávky až 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . U malého počtu pacientů je adekvátní průměrná účinná dávka dávkování 25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Schéma pro zahájení u udržování léčby

Počáteční dávka

500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  po dobu 1 minuty,

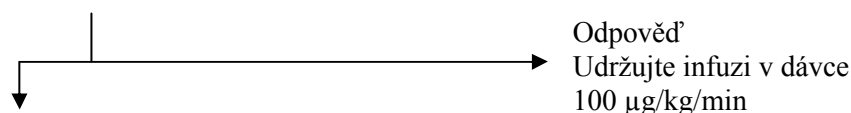
POTÉ 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  po dobu 4 minut



Nedostatečná odpověď do 5 minut

Zopakujte dávku 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  po dobu 1 minuty

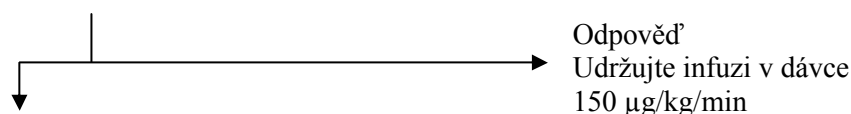
Zvyšte dávku v udržovací infuzi na 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  po dobu 4 minut



Nedostatečná odpověď do 5 minut

Zopakujte dávku 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  po dobu 1 minuty

Zvyšte dávku v udržovací infuzi na 150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  po dobu 4 minut



Nedostatečná odpověď

Zopakujte dávku 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  po dobu 1 minuty

Zvyšte dávku v udržovací infuzi na 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  a tuto dávku udržujte

Jakmile se přiblíží požadovaná srdeční frekvence anebo bezpečnostní cílový bod (např. snížený krevní tlak), VYNECHEJTE počáteční dávku a snižte přírůstek v dávkování udržovací infuze z 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  na 25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  nebo méně. Je-li to nutné, lze interval mezi titračními kroky zvýšit z 5 na 10 minut.

Poznámka: U udržovacích dávek nad 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  nebyl prokázán významně zvýšený přínos. Bezpečnost dávek nad 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  nebyla sledována.

V případě nežádoucích účinků lze dávku esmololu snížit nebo jeho podávání ukončit. Farmakologické nežádoucí reakce by měly odeznít během 30 minut.

Pokud dojde k lokální reakci v místě infuze, je nutné použít k infuzi jiné místo a při tom je třeba postupovat se zvýšenou opatrností, aby nedošlo k extravazaci.

Podávání esmololu po dobu delší než 24 hodin nebylo důkladně zhodnoceno. Infuze v délce více než 24 hodin je nutno používat pouze se zvýšenou opatrností.

Konverzní tabulka: <b>mikrogramy/kg/min</b> → <b>ml/min</b> (esmolol naředěný na koncentraci 10 mg/ml)							
	500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
	<b>pouze 1 minuta</b>						
<b>kg</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>	<b>ml/min</b>
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

Konverzní tabulka: <b>mikrogramy/kg/min</b> → <b>ml/h</b> (esmolol naředěný na koncentraci 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
	<b>pouze minuta</b> 1						
<b>kg</b>	<b>ml/h</b>	<b>ml/h</b>	<b>ml/h</b>	<b>ml/h</b>	<b>ml/h</b>	<b>ml/h</b>	<b>ml/h</b>
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

Nebylo popsáno, že by náhlé vysazení esmololu u pacientů vyvolalo abstinenční příznaky, které se mohou vyskytnout při náhlém vysazení beta-blokátorů po jejich dlouhodobém použití u pacientů s onemocněním koronárních tepen (CAD). Přesto se doporučuje opatrnost při náhlém ukončení infúzí esmololu u pacientů s onemocněním koronárních tepen (CAD).

### **PERIOPERAČNÍ TACHYKARDIE A HYPERTENZE**

Při léčbě tachykardie a/nebo hypertenze v peroperačním období lze použít následující dávkovací režimy.

- a) Při léčbě během operace - pokud je nezbytná přímá kontrola v průběhu narkózy, se podává injekční bolus 80 mg během 15 až 30 vteřin, a poté následuje infuze v dávce 150 µg/kg/min. Upravte titraci rychlost infuze dle potřeby až do dávky 300 µg/kg/min.
- b) Po probuzení z anestézie podávejte infuzi v dávce 500 µg/kg/min po dobu 4 minut a poté v dávce 300 µg/kg/min.
- c) V pooperačním období, pokud je čas na titraci dávky, podejte před každým titračním krokem startovací dávku 500 µg/kg/min během 1 minuty, která zajistí rychlý nástup účinku. K titraci

použijte dávky 50, 100, 150, 200, 250 a 300 µg/kg/min podávané během 4 minut a při dosažení požadovaného terapeutického účinku titraci ukončete.

### **Nahrazení léčby esmololem alternativními léky**

Po dosažení adekvátní kontroly srdeční frekvence a stabilního klinického stavu lze provést přechod na alternativní léky (antiarytmika nebo antagonisté kalcia).

Pokud má být esmolol nahrazen alternativními léky, musí lékař pečlivě zvážit údaje o příslušném alternativním léku a snížit dávku esmololu takto:

- 1) Během první hodiny po podání první dávky alternativního léku je třeba snížit rychlost infuze esmololu o polovinu (50 %).
- 2) Po podání druhé dávky alternativního léku je třeba monitorovat odpověď pacienta, a pokud je během první hodiny zachována uspokojivá kontrola, ukončit infuzi esmololu.

**Další informace o dávkování:** Jakmile se přiblíží požadovaný terapeutický účinek nebo bezpečnostní cílový bod (např. snížený krevní tlak), vynechejte startovací dávku a snižte přírůstek v dávkování na 12,5 až 25 µg/kg/min. V případě potřeby rovněž zvyšte interval mezi titračními kroky z 5 na 10 minut.

Podávání přípravku ESMOCARD je třeba ukončit, pokud se srdeční frekvence nebo krevní tlak rychle dostane na bezpečnostní mez nebo ji překročí, a jakmile se srdeční frekvence nebo krevní tlak vrátí na přijatelnou úroveň, je třeba podávání roztoku znovu zahájit bez startovací infuze a v nižší dávce.

#### Starší pacienti

Samostatní studie u starších pacientů nebyly dosud provedeny. Analýza údajů 252 pacientů starších 65 let však naznačuje, že ve farmokodynamickém účinku nedochází k žádným odchylkám ve srovnání s daty pacientů mladších 65 let.

#### Pacienti s insuficiencí ledvin

Je-li esmolol podáván v infuzi, je u pacientů s renální insuficiencí zapotřebí zvýšená opatrnost, protože kyselý metabolit esmololu je vylučován ledvinami. U pacientů s onemocněním ledvin je vylučování kyselého metabolitu významně sníženo, poločas eliminace vzrůstá až na desetinásobek normálu a plazmatické hladiny jsou výrazně zvýšeny.

#### Pacienti s insuficiencí jater

V případě jaterní insuficience nejsou nutná žádná zvláštní opatření, protože hlavní roli v metabolismu esmololu mají esterázy v erytrocytech.

#### Pediatrická populace (věk do 18 let):

Ohledně použití esmolol hydrochloridu u dětí jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.1 a 5.2). Dostupné údaje nepotvrzují bezpečnost a účinnost v pediatrické populaci, a proto se použití v této skupině nedoporučuje.

### **4.3 Kontraindikace**

- přecitlivělost na esmolol hydrochlorid nebo kteroukoli pomocnou látku
- závažná bradykardie (méně než 50 úderů za minutu)
- "Sick sinus" syndrom, závažné poruchy vodivosti AV uzlů (bez pacemakeru), AV blok druhého nebo třetího stupně
- kardiogenní šok
- závažná hypotenze
- Neléčené srdeční selhání
- Neléčený feochromocytom

- plicní hypertenze
- akutní astmatický záchvat
- metabolická acidóza

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k riziku rebound tachykardie se doporučuje ukončovat infuzní léčbu postupně.

Esmololi hydrochloridum je třeba používat s opatrností u diabetiků nebo v případě hypoglykémie: Závažnost hypoglykémie je menší, než bývá pozorováno u méně kardioselektivních betablokátorů. Betablokátoři mohou maskovat prodromální příznaky hypoglykémie, jako je tachykardie. Závratě a pocení však nemusí být ovlivněny.

Nejčastěji pozorovaným vedlejším účinkem je hypotenze, která je rychle reverzibilní po snížení dávky nebo ukončení infuze. U pacientů s nízkým systolickým krevním tlakem je zapotřebí zvláštní opatrnost při úpravě dávky a během udržovací infuze.

U všech pacientů léčených esmololem se doporučuje kontinuálně monitorovat krevní tlak a EKG. V případě hypotenzní příhody je třeba snížit rychlost infuze, a je-li to nutné, musí být infuze ukončena.

Vzhledem k negativnímu účinku na převodní čas je třeba podávat betablokátoři se zvýšenou opatrností pacientům se srdeční blokádou prvního stupně.

Starší osoby je třeba léčit se zvýšenou opatrností, léčba by měla být zahájena nižší dávkou, nicméně tolerance u starších osob je zpravidla dobrá.

Betablokátoři mohou zvýšit počet a trvání anginózních záchvatů u pacientů s Prinzmetalovou angínou v důsledku vazokonstrikce koronárních tepen zprostředkované alfareceptory. Neselektivní betablokátoři by se u těchto pacientů neměly používat a beta-1 selektivní blokátoři by se měly používat pouze s maximální opatrností.

Stimulace sympatiku je nezbytná k podpoře oběhové funkce u městnavého srdečního selhání a betablokátoři představují potenciální riziko další deprese kontraktility myokardu a urychlení vzniku závažnějšího selhání. Přetrvávající deprese myokardu v důsledku použití betablokátorů po určité časové období může v některých případech vést k srdečnímu selhání. Při prvním příznaku nebo projevu hrozícího srdečního selhání je nutno esmolol vysadit. Vysazení léčby může být postačující vzhledem ke krátkému eliminačnímu poločasu esmololu, přesto však lze zvážit i specifickou léčbu (viz bod 4.9).

Použití esmololu ke kontrole komorové odpovědi u pacientů se supraventrikulárními arytmiemi vyžaduje zvýšenou opatrnost, pokud pacient není hemodynamicky kompenzován anebo pokud užívá jiné léky snižující některou anebo všechny následující funkce: periferní rezistenci, plnění myokardu, kontraktilitu myokardu nebo šíření elektrického impulsu v myokardu. Přes rychlý nástup a ústup účinku esmololu bylo hlášeno několik případů úmrtí u složitých klinických stavů, při nichž byl esmolol pravděpodobně použit ke kontrole komorové frekvence.

Pacienti s bronchospastickým onemocněním by obecně neměli být léčeni betablokátoři. Vzhledem k relativní beta-1 selektivitě a snadné titrovatelnosti je nutno používat esmolol se zvýšenou opatrností u pacientů s bronchospastickým onemocněním. Jelikož však beta-1 selektivita není absolutní, je nutno dávku esmololu pečlivě titrovat tak, aby byla získána nejnižší možná účinná dávka. V případě bronchospasmu musí být infuze okamžitě ukončena a v případě nutnosti musí být podány beta-2 agonisté.

Pokud již pacient užívá lék stimulující beta-2 receptory, bude patrně zapotřebí přehodnotit dávku tohoto léku.

Esmolol se musí používat se zvýšenou opatrností u pacientů s dušností nebo astmatem v anamnéze. U pacientů s psoriázou nebo s psoriázou v anamnéze musí být podání esmolol hydrochloridu pečlivě zváženo, stejně tak jako v každém jiném případě.

U pacientů s poruchou periferní cirkulace (Raynaudova choroba nebo syndrom, intermitentní klaudikace) je nutno používat betablokátory s velkou opatrností, protože může dojít ke zhoršení těchto onemocnění.

Betablokátory mohou vyvolat bradykardii. Pokud klidová tepová frekvence poklesne pod 50-55 tepů za minutu a u pacienta se vyskytnou symptomy související s bradykardií, musí být dávka snížena. Betablokátory mohou zvyšovat jak citlivost na alergen, tak i závažnost anafylaktických reakcí.

Infuze v koncentraci 20 mg/ml je u zvířat i u lidí spojována s významným žilním podrážděním a tromboflebitidou. Extravazace 20 mg/ml může vést k závažné lokální reakci a případně ke kožní nekróze.

Lokální reakce byly rovněž hlášeny po infuzi léku v koncentraci 10 mg/ml. Proto nemá být infuze podávána do malých žil nebo pomocí motýlkové jehly.

#### Použití v pediatrické populaci (věk do 18 let)

Bezpečnost a účinnost esmolol hydrochloridu u dětí není doposud stanovena.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Antagonisté kalcia, jako je verapamil a v menší míře diltiazem, mají negativní vliv na kontraktilitu a AV vedení. Stejně jako ostatní betablokátory musí být esmolol používán se zvýšenou opatrností v kombinaci s verapamilem u pacientů se zhoršenou funkcí komor. Tato kombinace by neměla být podávána pacientům s poruchou vedení srdečního vzruchu a esmolol by neměl být podáván po dobu 48 hodin od vysazení verapamilu.

Antagonisté kalcia, jako např. deriváty dihydropyridinu (např. nifedipin), mohou zvyšovat riziko hypotenze. U pacientů se srdeční insuficiencí a u pacientů, kteří jsou léčeni antagonisty kalcia, může léčba betablokátory vést k srdečnímu selhání. Doporučuje se opatrně titrovat dávku přípravku Esmocard a patřičně monitorovat hemodynamiku.

Současné použití esmololu a antiarytmik třídy I (jako je např. disopyramid nebo chinidin) a také amiodaronu může zvyšovat účinek na dobu AV převodu a vyvolat negativně inotropní účinek.

Současné použití esmololu a inzulínu nebo perorálních antidiabetik může zesílit hypoglykemický účinek (zvláště u neselektivních betablokátorů). Betaadrenergní blokáda může chránit před vznikem příznaků hypoglykémie (tachykardie).

#### **Anestetika**

V situacích, při nichž je stav objemu u pacienta nejistý anebo jsou souběžně používána různá antihypertenziva, může dojít k atenuaci reflexní tachykardie a ke zvýšení rizika hypotenze.

Přetrvávající podávání betablokátorů snižuje riziko arytmie během indukce a intubace. Pokud jsou pacientovi podávány betablokátory navíc k esmololu, musí být o této skutečnosti informován anesteziolog. V přítomnosti esmololu může být zvýšen hypotenzní účinek inhalačních anestetik. Dávkování kteréhokoliv z těchto léků může být upraveno dle potřeby, aby zůstala zachována potřebná hemodynamika.

Kombinace přípravku Esmocard s gangliovými blokátory může zvýšit hypotenzní účinek.

NSAID mohou snížit hypotenzní účinky betablokátorů.

Při současném použití floktafeninu nebo amisulpridu s betablokatory je nutná zvýšená opatrnost.

Současné podání tricyklických antidepresiv, barbiturátů a fenotiazinů, jakož i dalších antihypertenziv může zvýšit hypotenzní účinek. Dávkování přípravku Esmocard je třeba snížit, aby se zabránilo neočekávané hypotenzi.

Sympatomimetika mohou oslabit účinek betaadrenergických blokátorů.

Léky vedoucí k depleci katecholaminů, např. reserpin, mohou mít zvýšený účinek při podání s betablokatory. Pacienti léčení současně přípravkem Esmocard a přípravky způsobujícími depleci katecholaminů by proto měli být pečlivě sledováni z hlediska výskytu hypotenze nebo významné bradykardie, které mohou vést k závratím, synkopě nebo posturální hypotenzi.

Současné použití klonidinu a betablokátorů zvyšuje riziko vzniku "rebound" hypertenze. V případě použití klonidinu společně s neselektivními betablokatory, jako je např. propranolol, je třeba pokračovat v léčbě klonidinem po určitou dobu od vysazení betablokátorů.

Údaje ze studie interakcí mezi přípravkem Esmocard a warfarinem prokázaly, že současné podání přípravku Esmocard a warfarinu neovlivňuje plazmatické hladiny warfarinu. Koncentrace přípravku Esmocard však byly při podávání s warfarinem neprůkazně vyšší.

Při současném intravenózním podání digoxinu a přípravku Esmocard zdravým dobrovolníkům bylo v některých časových bodech pozorováno 10 – 20% zvýšení hladiny digoxinu v krvi. Kombinace digitalisových glykosidů a přípravku Esmocard může prodloužit dobu AV převodu. Digoxin neovlivnil farmakokinetiku přípravku Esmocard.

Ve studiích, které se zabývaly interakcemi nitrožilně podaného morfinu a přípravku Esmocard u normálních subjektů, nebyl pozorován žádný vliv na hladinu morfinu v krvi. Hladiny přípravku Esmocard v rovnovážném stavu byly v přítomnosti morfinu zvýšeny o 46 %, avšak žádné jiné farmakokinetické parametry nebyly změněny.

U pacientů podstupujících operaci byl hodnocen vliv přípravku Esmocard na trvání neuromuskulární blokády navozené suxametonium chloridem. Nástup neuromuskulární blokády po suxametonium chloridu nebyl přípravkem Esmocard ovlivněn, avšak trvání neuromuskulární blokády se prodloužilo z 5 minut na 8 minut.

Interakce pozorované ve studiích warfarinu, digoxinu, morfinu a suxametonium chloridu neměly sice větší klinický význam, avšak dávka přípravku Esmocard by přesto měla být titrována ze zvýšenou opatrností u pacientů současně léčených warfarinem, digoxinem, morfinem či suxametonium chloridem.

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### Těhotenství

#### **Použití esmololu v těhotenství se nedoporučuje.**

Neexistují dostatečné údaje ke stanovení možných škodlivých účinků esmololu v těhotenství. Doposud však nebyly zjištěny žádné náznaky zvýšeného rizika vrozených defektů u lidí. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Na základě farmakologických vlastností je v pozdějších fázích těhotenství nutno počítat s vedlejšími účinky na plod a novorozence (zejména s hypoglykemií, hypotenzí a bradykardií).

Beta-blokátory snižují placentární cirkulaci.

Pokud je léčba esmololem nutná, je třeba monitorovat uteroplacentární průtok krve a růst plodu. Novorozence je třeba pečlivě sledovat.

## Kojení

Není známo, zda je esmolol vylučován do mateřského mléka. Kojení během léčby esmololem se nedoporučuje.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

V případě výskytu nežádoucích účinků lze dávku esmololu snížit nebo jeho podávání ukončit. Pozorované nežádoucí účinky byla většinou mírné a přechodné. Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je hypotenze.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je klasifikováno následovně:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Není známo (četnost nelze určit z dostupných údajů)

### Poruchy nervového systému

- Časté: parestezie, poruchy pozornosti, závratě<sup>1</sup>, somnolence, bolest hlavy
- Méně časté: konvulze, synkopa, dysgeuzie, poruchy řeči

### Srdeční poruchy

- Méně časté: bradykardie, atrioventrikulární blok
- Velmi vzácné: sínusová pauza, asystolie

### Poruchy oka

- Méně časté: postižení zraku

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- Méně časté: bronchospasmus, sípání, dyspnoe, nosní kongesce, plicní edém, auskultační šumy

### Gastrointestinální poruchy

- Časté: nevolnost, zvracení
- Méně časté: dyspepsie, zácpa, sucho v ústech, bolest břicha

### Poruchy ledvin a močových cest

- Méně časté: retence moči

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

- Velmi časté: diaforeza.
- Méně časté: erytém<sup>2</sup>, kožní diskolorace<sup>2</sup>,
- Velmi vzácné: Kožní nekróza v důsledku extravazace<sup>2</sup>
- Neznámé: psoriáza<sup>3</sup>

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

- Méně časté: muskuloskeletální bolest



### Poruchy metabolismu a výživy

- Časté: anorexie

### Cévní poruchy

- Velmi časté: hypotenze
- Méně časté: periferní ischemie, bledost, návaly
- Velmi vzácné: tromboflebitida<sup>2</sup>

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- Časté: Astenie, únava, reakce v místě aplikace injekce, reakce v místě aplikace infuze, zánět v místě podání infuze, indurace v místě infuze
- Méně časté: bolest na hrudi, zimnice, pyrexie, oedema,<sup>2</sup> bolest,<sup>2</sup> pálení v místě aplikace infuze

### Psychiatrické poruchy:

- Časté: deprese, úzkost, stav zmatenosti, agitovanost
- Méně časté: abnormální myšlení

- 1 Závratě a pocení souvisejí se symptomatickou hypotenzí.
- 2 Ve spojení s reakcemi v místě vpichu a v místě zavedení infuze.
- 3 Betablokátory jako léková třída mohou v některých situacích způsobit psoriázu nebo ji zhoršit.

## **4.9 Předávkování**

Vyskytly se případy masivního náhodného předávkování esmololem. Některá z těchto předávkování byla fatální, jiná měla za následek trvalou invaliditu. Bolusové dávky v rozmezí 625 mg až 2,5 g (12,5-50 mg/kg) jsou fatální.

### Příznaky

V případě předávkování se mohou vyskytnout následující příznaky: těžká hypotenze, sinusová bradykardie, atrioventrikulární blokáda, srdeční insuficience, kardiogenní šok, srdeční zástava, bronchospasmus, respirační insuficience, ztráta vědomí až koma, konvulze, nauzea, zvracení, hypoglykémie a hyperkalémie.

Vzhledem ke krátkému poločasu eliminace přípravku ESMOCARD 100 mg/10 ml injekční roztok (přibližně 9 minut) by prvním krokem v léčbě toxicity mělo být přerušení podávání léku. Doba do vymizení příznaků po předávkování závisí na množství podaného přípravku ESMOCARD. Tato doba může být delší než 30 minut, jak bylo pozorováno po ukončení aplikace terapeutických dávek přípravku. Může být nezbytné umělé dýchání. Na základě pozorovaných klinických účinků je třeba zvážit také následující obecná opatření:

Bradykardie: měl by být intravenózně podán atropin nebo jiný anticholinergní lék. Pokud bradykardii nelze dostatečně léčit, může být zapotřebí kardiostimulátor.

Bronchospasmus: je třeba podat nebulizovaná beta-2 sympatomimetika. Pokud tato léčba není dostačující, lze zvážit intravenózní podání beta-2 sympatomimetik nebo aminofylinu.

Symptomatická hypotenze: je třeba intravenózně podat tekutiny a/nebo presorické látky.

Kardiovaskulární deprese nebo kardiogenní šok: je třeba podat diuretika nebo sympatomimetika. Dávka sympatomimetik (podle symptomů: dobutamin, dopamin, noradrenalin, isoprenalin, atd.) závisí na terapeutickém účinku.

Je-li nutná další léčba, mohou být intravenózně podány následující léky:

- Atropin: 0,5-2 mg
- inotropní látky
- kalciové ionty

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní betablokátory

ATC kód: C07AB09

Esmolol je parenterálně podávaný, kardioselektivní beta inhibitor.

V terapeutických dávkách nemá esmolol žádnou významnou vnitřní sympatomimetickou aktivitu (ISA) ani membránově stabilizační (lokálně anestetické) vlastnosti.

Na základě farmakologických vlastností má esmolol velmi krátké trvání účinku a jeho dávka proto může být rychle upravena:

- Po podání vysoké počáteční dávky lze dosáhnout plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu během 5 minut (bez počáteční dávky pak za 30 minut). Terapeutického účinku je však dosaženo dříve, než stabilní plazmatické koncentrace. Požadovaného farmakologického účinku lze docílit úpravou rychlosti infuze.

Esmolol hydrochlorid má známý hemodynamický a elektrofyziologický účinek betablokátorů:

- Snížení srdeční frekvence v klidu i při zátěži
- Redukce isoprenalinem indukovaného zvýšení srdeční frekvence
- Proloužení doby zotavení SA uzlu
- Zpomalení AV vedení
- Proloužení AV intervalu při normálním sinusovém rytmu a během síňové stimulace bez zpomalení v Hisově svazku a Purkyňových vlákních
- Proloužení doby PQ, indukce AV blokády II. stupně
- Proloužení funkční refrakční doby síní a komor
- Negativně inotropní účinek se sníženou ejekční frakcí
- Pokles krevního tlaku

#### Použití u dětí

Byla provedena nekontrolovaná studie farmakokinetiky/účinnosti s 26 dětskými pacienty ve věku od 2 do 16 let se supraventrikulární tachykardií (SVT). Pacientům byla podána nasycovací dávka esmololu 1 000 µg/kg a poté kontinuální infuze 300 µg/kg/min. SVT byla ukončena u 65 % pacientů do 5 minut po zahájení léčby esmololem.

V randomizované ale nekontrolované studii srovnávající různé dávky byla hodnocena účinnost u 116 pediatrických pacientů ve věku od 1 týdne do 7 let s hypertenzí po nápravě koarktace aorty. Pacientům byla podána počáteční infuze v dávce buď 125 µg/kg, 250 µg/kg nebo 500 µg/kg a poté kontinuální infuze v dávce 125 µg/kg/min, 250 µg/kg/min nebo 500 µg/kg/min. Mezi 3 skupinami s odlišným dávkováním nebyl zjištěn významný rozdíl v hypotenzním účinku. Celkem 54 % pacientů potřebovalo k dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku jiné léky než esmolol. V tomto ohledu nebyl mezi skupinami s odlišným dávkováním patrný žádný rozdíl.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kinetika esmololu je u zdravých dospělých lineární, plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce.

Pokud není použita nasycovací dávka, pak je krevní koncentrace v rovnovážném stavu u dávek od 50 do 300 µg/kg za minutu dosažena během 30 minut.

Poločas distribuce esmolol hydrochloridu je velmi krátký, přibližně 2 minuty.

Distribuční objem je 3,4 l/kg.

Esmolol-hydrochlorid je metabolizován esterázami na kyselý metabolit (ASL-8123) a metanol. K tomu dochází hydrolyzou esterové skupiny esterázami v erythrocytech.

Metabolismus esmolol hydrochloridu je nezávislý, pokud se dávky pohybují od 50 do 300 µg/kg/minutu.

Esmolol hydrochlorid je z 55 % vázán na proteiny lidské plazmy v porovnání s kyselým metabolitem, který je vázán z 10 %.

Poločas eliminace po intravenózním podání je přibližně 9 minut.

Celková clearance je 285 ml/kg/minutu; je nezávislá na průtoku játry nebo kterýmkoli jiným orgánem. Esmolol hydrochlorid je vylučován ledvinami částečně v nezměněné formě (méně než 2 % podaného množství), částečně jako kyselý metabolit, který má slabou (méně než 0,1 % esmololu) betablokující aktivitu. Kyselý metabolit je vylučován močí a má poločas přibližně 3,7 hodiny.

Děti

Byla provedena farmakokinetická studie s 22 dětskými pacienty ve věku od 3 do 16 let. Pacientům byla podána nasycovací dávka esmololu 1 000 µg/kg a poté kontinuální infuze 300 µg/kg/min. Pozorovaná střední celková tělesná clearance činila 119 ml/kg/min, střední distribuční objem byl 283 ml/kg a střední konečný poločas eliminace byl 6,9 minut, což ukazuje, že kinetika esmololu u dětí je podobná kinetice u dospělých. Byla však pozorována velká interindividuální variabilita.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Ve zvířecích studiích nebyl pozorován teratogenní účinek. U králíků byl pozorován embryotoxický účinek (zvýšení fetální resorpce), který byl pravděpodobně způsobem esmololem. Tento účinek byl pozorován při dávkách minimálně 10krát vyšších, než je terapeutická dávka. Doposud nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinek esmololu na fertilitu a peri- a postnatální účinky. V několika testovacích systémech in vitro a in vivo bylo zjištěno, že esmolol není mutagenní. Bezpečnost esmololu nebyla zkoumána v dlouhodobých studiích.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Trihydrát octanu sodného  
Kyselina octová 99%  
Roztok kyseliny chlorovodíkové 10% (pro úpravu pH)  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Esmocard 100 mg/10 ml injekční roztok **NESMÍ** být použit v kombinaci s roztokem uhličitanu sodného nebo jinými léčivými přípravky (např. furosemidem, diazepamem a thiopentalem), které jsou chemicky inkompatibilní s esmololem.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska je třeba přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud otevření neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání roztoku viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje esmolol hydrochlorid 100 mg (10 mg/ml), Lahvička z čirého bezbarvého skla s chlorbutylovou pryžovou zátkou, obsahující 10 ml injekčního roztoku. Lahvičky jsou baleny ve vnější kartónové krabici.

Velikost balení: 5 injekčních lahviček v krabici.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Roztok je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a zbarvení. Použit lze pouze čirý a bezbarvý roztok.

Veškerý nespotřebovaný roztok a obaly je nutno zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Esmocard 100 mg/10 ml injekční roztok: **77/067/07-C**

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

14.2.2007 / 28.10.2010

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6.7.2011