

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ESMOCARD LYO 2500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine 50 ml Durchstechflasche enthält 2500 mg Esmololhydrochlorid.

1 ml der rekonstituierten Infusionslösung enthält 50 mg Esmololhydrochlorid (50 mg/ml).

1 ml der verdünnten Infusionslösung enthält 10 mg Esmololhydrochlorid (10 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist weiß bis nahezu weiß.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

ESMOCARD LYO wird für die Behandlung der supraventrikulären Tachykardie eingesetzt (außer bei Präexzitationssyndromen). Des weiteren perioperativ und postoperativ um die Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern und Vorhofflattern rasch unter Kontrolle zu bringen, sowie in allen anderen Situationen, welche eine kurzfristige Kontrolle der Kammerfrequenz durch ein schnell wirksames Arzneimittel erfordern.

ESMOCARD LYO ist ebenso bei Tachykardie und Hypertonie in der perioperativen Phase angezeigt sowie bei nicht-kompensatorischer Sinustachykardie, wenn der Arzt den beschleunigten Herzschlag für behandlungswürdig erachtet.

ESMOCARD LYO ist nicht für die Anwendung bei Kindern bis zu 18 Jahren indiziert (siehe Abschnitt 4.2).

ESMOCARD LYO ist nicht für den chronischen Gebrauch indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ESMOCARD LYO 2500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. DARF NICHT OHNE REKONSTITUTION/VERDÜNNUNG VERABREICHT WERDEN.

Die rekonstituierte/verdünnte Infusionslösung muss sofort nach dem Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6).

Die Verabreichung von nicht korrekt rekonstituiertem/verdünntem ESMOCARD LYO kann zum Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

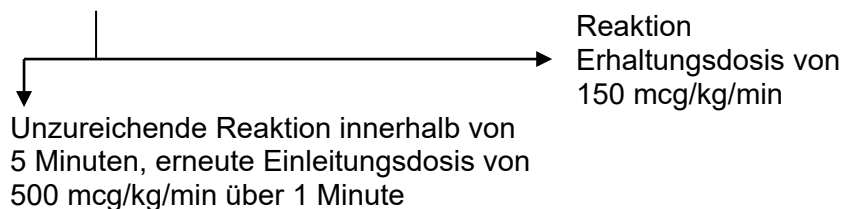
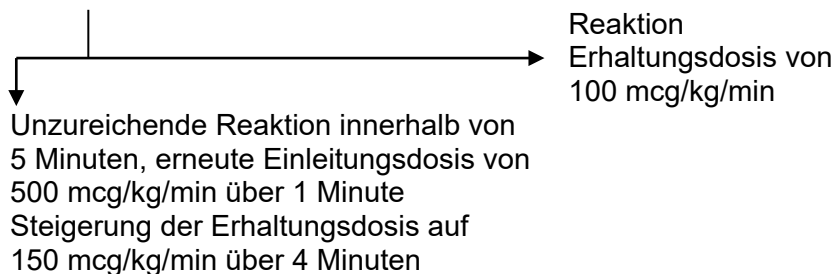
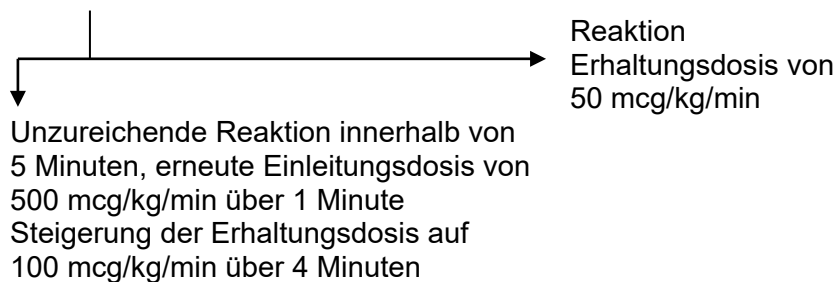
SUPRAVENTRIKULÄRE TACHYARRHYTHMIE

Die Dosierung von ESMOCARD LYO muss individuell titriert werden. Es wird eine Einleitungsdosis empfohlen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis.

Die wirksame Dosis von ESMOCARD LYO liegt zwischen 50 bis 200 mcg/kg/min, obwohl Dosen von 300 mcg/kg/min angewendet wurden. Bei einigen Patienten ist die durchschnittliche wirksame Dosis 25 mcg/kg/min.

Diagramm für den Beginn und die Fortsetzung der Behandlung

Beginn: Einleitungs-dosis von
500 mcg/kg/min über 1 Minute,
DANN 50 mcg/kg/min über 4 Minuten



Steigerung der Erhaltungsdosis auf 200 mcg/kg/min und erhalte diese Dosierung

Sobald der gewünschte Blutdruck und die gewünschte Herzfrequenz erreicht sind, LASSEN SIE DIE EINLEITUNGSDOSIS AUS und reduzieren Sie die Inkrementdosis der Erhaltungsinfusion von 50 mcg/kg/min auf 25 mcg/kg/min oder niedriger. Wenn notwendig, verlängern Sie das Zeitintervall zwischen den Titrationen von 5 auf 10 Minuten.

NB: Erhaltungsdosen über 200 mcg/kg/min haben keine signifikanten Vorteile gezeigt, und die Sicherheit von Dosen über 300 mcg/kg/min ist nicht untersucht worden.

Falls es zu Nebenwirkungen kommen sollte, kann die Anwendung von ESMOCARD LYO reduziert oder unterbrochen werden. Arzneimittelnebenwirkungen sollten innerhalb von 30 Minuten verschwunden sein.

Wenn es an der Infusionsstelle zu einer lokalen Reaktion kommt, sollte eine andere Infusionsstelle gefunden werden. Es muss darauf geachtet werden, dass keine Infusionslösung ins Gewebe austritt.

Die Anwendung von ESMOCARD LYO-Infusionen über einen längeren Zeitraum als 24 Stunden ist nicht hinlänglich erprobt. Infusionen über einen längeren Zeitraum als 24 Stunden sollten deshalb nur mit großer Vorsicht praktiziert werden.

Von jenen Entzugssymptomen, die bei Beta-Blockern nach plötzlichem Absetzen nach chronischem Gebrauch im Rahmen von koronaren Herzerkrankungen beobachtet wurden, ist bei einer abrupten Unterbrechung der Gabe von ESMOCARD LYO nichts berichtet worden. Trotzdem ist Vorsicht geboten, wenn die Anwendung von ESMOCARD LYO-Infusionen bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen plötzlich unterbrochen wird.

PERIOPERATIVE TACHYKARDIE UND HYPERTONIE

Bei der Behandlung von perioperativer Tachykardie mit Hypertonie unter können folgende Dosierungsschemata angewendet werden:

- a) Ist im Rahmen der intraoperativen Behandlung während einer Narkose eine direkte Kontrolle notwendig, wird innerhalb von 15 bis 30 Sekunden eine Bolusinjektion von 80 mg gegeben, gefolgt von einer Infusion mit 150 mcg/kg/min. Die Infusionsrate kann nötigenfalls bis zu einem Maximum von 300 mcg/kg/min angepasst werden.
- b) Beim Erwachen aus der Narkose werden 500 mcg/kg/min über 4 Minuten gegeben, gefolgt von einer Infusion mit 300 mcg/kg/min.
- c) In der postoperativen Phase, wenn Zeit für eine Titration bleibt: intravenöse Injektion eines Bolus von 500 mcg/kg/min über eine Minute am Beginn jedes Titrationsschrittes, um einen raschen Wirkungseintritt hervorzurufen. Verwenden Sie Titrationsschritte von 50, 100, 150, 200, 250 und 300 mcg/kg/min über 4 Minuten, bis Sie den erwünschten therapeutischen Effekt erzielt haben.

Ersatz von ESMOCARD LYO durch alternative Arzneimitteln

Nach Erreichen der adäquaten Kontrolle der Herzfrequenz und klinischer Stabilität des Patienten, kann, kann ein Wechsel zu alternativen Arzneimitteln erfolgen (Antiarrhythmika oder Kalziumantagonisten).

Dosisreduktion:

Falls ESMOCARD LYO durch andere Arzneimittel ersetzt wird, soll der Arzt die Fachinformation dieses Arzneimittels genau studieren und die Dosierung von ESMOCARD LYO folgendermaßen reduzieren:

- 1.) Innerhalb der ersten Stunde nach der ersten Anwendung des Alternativarzneimittels die Infusionsrate von ESMOCARD LYO um die Hälfte (50%) reduzieren.
- 2.) Nach der zweiten Dosis des Alternativarzneimittels das Ansprechen des Patienten auf das Arzneimittel überprüfen. Falls dies innerhalb der ersten Stunde zufriedenstellend verläuft, kann die ESMOCARD LYO-Infusion beendet werden.

Zusätzliche Dosierungsinformation: Wenn der niedrigere Blutdruck und die gewünschte Herzfrequenz erreicht sind, lassen Sie die Bolusinjektion aus und reduzieren Sie die Inkrementdosis der Erhaltungsinfusion auf 12,5 bis 25 mcg/kg/min. Wenn notwendig, verlängern Sie das Zeitintervall zwischen den Titrationen von 5 auf 10 Minuten.

Die Behandlung mit ESMOCARD LYO sollte abgebrochen werden, wenn Herzfrequenz oder Blutdruck einen Grenzwert erreichen oder überschreiten. Die Infusion kann ohne Bolusgabe mit einer niedrigeren Dosis wieder begonnen werden, wenn Herzfrequenz oder Blutdruck wieder ein akzeptables Maß erreicht haben.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere Patienten sind mit Vorsicht und einer niedrigeren Dosis zu behandeln.

Es wurden noch keine speziellen Studien an älteren Personen durchgeführt. Dennoch zeigte eine Untersuchung der Daten von 252 Patienten im Alter von über 65 Jahren keine Unterschiede in der Pharmakodynamik im Vergleich zu Daten von Patienten unter 65 Jahren.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist bei der Infusion von ESMOCARD LYO Vorsicht geboten, da der saure Metabolit von ESMOCARD LYO über die Nieren ausgeschieden wird. Die renale Elimination des sauren Metaboliten ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz signifikant vermindert, wobei die Eliminationshalbwertszeit auf das bis zu Zehnfache des Normalen ansteigt und der Plasmaspiegel beträchtlich erhöht ist.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sind bei der Anwendung von ESMOCARD LYO keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen notwendig, da die Esterasen in den roten Blutzellen eine Hauptrolle bei der Metabolisierung von ESMOCARD LYO spielen.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Über die Sicherheit und Wirksamkeit von ESMOCARD LYO bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren liegen keine Daten vor. Daher ist ESMOCARD LYO nicht für die Anwendung bei Kindern angezeigt (siehe Abschnitt 4.1).

Gegenwärtig verfügbare Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann aber keine Empfehlung bezüglich der Dosierung gemacht werden.

Art der Anwendung

Das Pulver muss vor Gebrauch rekonstituiert/verdünnt werden. Das rekonstituierte/verdünnte Pulver kann in zwei unterschiedlichen Konzentrationen in zwei verschiedenen Volumen verabreicht werden:

1. Bei Verwendung eines Endvolumens von 250 ml beträgt die Standardkonzentration 10 mg/ml.
2. Sollte ein geringeres Volumen als notwendig erachtet werden, kann eine höhere Konzentration (50 mg/ml) zubereitet werden, indem das Pulver zu einem Endvolumen von 50 ml verdünnt und mit einem PERFUSOR/einer MOTORPUMPE verabreicht wird. Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Verwendung dieser höheren Konzentration. Diese höhere Konzentration darf nur mit einer Perfusorpumpe durch eine große Vene oder einen Zentralkatheter (siehe Abschnitt 4.4) infundiert werden.

Weitere Informationen zur Zubereitungsmethode finden Sie in Abschnitt 6.6.

INFUSIONSGESCHWINDIGKEIT UMRECHNUNGSTABELLEN (Mikrogramm/kg/min → ml/min) für eine **verdünnte** Infusionslösung (**10 mg/ml**), die durch eine **STANDARDINFUSION** verabreicht wird:

Umrechnungstabelle : Mikrogramm/kg/min → ml/min (Esmolol verdünnt auf eine Konzentration von 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
	Nur 1 Minute						
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

Umrechnungstabelle : Mikrogramm/kg/min → ml/h (Esmolol verdünnt auf eine Konzentration von 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
	Nur 1 Minute						
kg	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde
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

INFUSIONSRATE UMRECHNUNGSTABELLEN (Mikrogramm/kg/min → ml/min) für eine **konzentrierte** Infusionslösung (**50 mg/ml**), die durch einen **PERFUSOR/eine MOTORPUMPE** verabreicht wird:

Umrechnungstabelle : Mikrogramm/kg/min → ml/min (Esmolol verdünnt auf eine Konzentration von 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
	Nur eine Minute						
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

Umrechnungstabelle : Mikrogramm/kg/min → ml/h (Esmolol verdünnt auf eine Konzentration von 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
	Nur eine Minute						
kg	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde	ml/Stunde
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 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Schwere Sinusbradykardie (weniger als 50 Schläge pro Minute)
- Sinusknotensyndrom; schwere Störung der AV-Knoten Überleitung (ohne Herzschrittmacher); AV-Block 2. oder 3. Grades
- Kardiogener Schock
- Schwere Hypotonie
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Gleichzeitige oder vorausgehende Anwendung von Verapamil. ESMOCARD LYO darf nicht innerhalb von 48 Stunden nach dem Absetzen von Verapamil angewendet werden (Siehe Abschnitt 4.5);
- Unbehandeltes Phäochromocytom
- Pulmonale Hypertonie
- Akuter Asthmaanfall
- Metabolische Acidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

ESMOCARD LYO 2500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor Gebrauch rekonstituiert/verdünnt und sofort nach dem Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitt 6).

Falsche Verdünnungen von ESMOCARD LYO können zu schweren Überdosierungen führen. Solche Überdosierungen können zum Tod oder zu bleibenden Schäden führen (siehe Abschnitt 4.9)

Es wird empfohlen, die Infusion schrittweise zu beenden, da sonst die Gefahr einer überschießenden Tachykardie besteht.

Es wird empfohlen, bei allen mit ESMOCARD LYO behandelten Patienten den Blutdruck und das EKG kontinuierlich zu überwachen, damit im Fall einer Blutdrucksenkung die Infusionsrate reduziert oder, die Infusion wenn nötig, unterbrochen werden kann.

Die Anwendung von ESMOCARD LYO zur Steuerung der Kammertätigkeit bei Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien sollte mit Vorsicht geschehen, wenn die Hämodynamik des Patienten beeinträchtigt ist oder der Patient andere Arzneimittel nimmt, welche einige oder alle der folgenden Funktionen beeinträchtigen: peripherer Widerstand, Myokardfüllung, Myokardkontraktilität oder Ausbreitung des Reizimpulses im Myokard.

Trotz des raschen Wirkeintritts und Wirkendes von ESMOCARD LYO können schwere Reaktionen auftreten, wie zum Beispiel Bewusstseinsverlust, kardiogener Schock, Herzstillstand.

Es wurden mehrere Todesfälle im Zusammenhang mit komplexen klinischen Zuständen berichtet, bei denen ESMOCARD LYO vermutlich zur Kontrolle der Kammerfrequenz verwendet wurde.

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Hypotonie, die dosisabhängig, jedoch bei jeder Dosis auftreten kann und schwerwiegend sein kann. Bei einer hypotensiven Episode sollte die Infusionsrate reduziert oder, wenn nötig die Infusion unterbrochen werden. Eine Hypotonie ist normalerweise reversibel (innerhalb von 30 Minuten nach Absetzen von ESMOCARD LYO). In einigen Fällen können zusätzliche Interventionen notwendig sein, um wieder normale Blutdruckwerte zu erreichen. Bei Patienten mit niedrigem systolischem Blutdruck ist bei der Einstellung der Dosis und während der Infusion der Erhaltungsdosis besondere Vorsicht geboten.

Bei der Anwendung von ESMOCARD LYO ist es zu zum Teil schwere Bradykardie und Herzstillstand gekommen. ESMOCARD LYO ist bei Patienten, die vor der Behandlung eine niedrige Herzfrequenz aufweisen, mit besonderer Vorsicht und nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

ESMOCARD LYO ist bei Patienten mit vorbestehender schwerer Sinusbradykardie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sinkt die Herzfrequenz auf weniger als 50-55 Schläge pro Minute in Ruhe und treten beim Patienten Symptome einer Bradykardie auf, sollte die Dosis reduziert und die Verabreichung beendet werden.

Ältere Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden, die Dosierung sollte anfänglich niedrig sein. Die Toleranz älterer Patienten ist für gewöhnlich gut.

Zur Kreislaufstabilisierung bei kongestiver Herzinsuffizienz ist die Stimulation des Sympathikus erforderlich. Eine Beta-Blockade bringt das potentielle Risiko mit sich, dass sich die Myokardkontraktilität verschlechtert und zu einer stärkeren Herzinsuffizienz führt. Ständige Depression des Myokards durch Beta-Blocker über einen längeren Zeitraum kann in manchen Fällen zu Herzversagen führen.

Bei der Anwendung von ESMOCARD LYO bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion ist besondere Vorsicht geboten. Beim ersten Symptom einer bevorstehenden Herzinsuffizienz sollte ESMOCARD LYO abgesetzt werden. Obwohl schon das Absetzen auf Grund der kurzen Eliminationshalbwertszeit von ESMOCARD LYO genügen mag, sollte man auch eine Spezialbehandlung in Betrachtung ziehen (siehe Abschnitt 4.9). ESMOCARD LYO ist bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen der negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit des Herzens dürfen Beta-Blocker nur mit großer Vorsicht bei Patienten mit AV-Block ersten Grades oder anderen kardialen Reizleitungsstörungen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Phäochromozytom darf ESMOCARD LYO nur mit Vorsicht und nur nach vorheriger Therapie mit Alpha-Rezeptorenblockern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn ESMOCARD LYO zur Behandlung einer Hypertonie nach induzierter Hypothermie angewendet wird.

Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen sollten generell keine Beta-Blocker gegeben werden. Auf Grund seiner relativen Beta-1-Selektivität und Titrierbarkeit sollte ESMOCARD LYO bei Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Da die Beta-1-Selektivität nicht absolut ist, sollte ESMOCARD LYO vorsichtig titriert werden, um die niedrigste wirksame Dosis zu finden. Sollte es zu einem Bronchospasmus kommen, muss die Infusion sofort abgesetzt werden und, wenn notwendig, ein Beta-2-Agonist gegeben werden.

Erhält der Patient bereits einen Beta-2-Rezeptoragonisten, kann es notwendig sein, die Dosis neu einzustellen.

Bei Patienten mit keuchender Atmung und Asthma in der Anamnese sollte ESMOCARD LYO mit Vorsicht angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Bei Diabetikern oder bei vermuteter oder tatsächlicher Hypoglykämie sollte ESMOCARD LYO mit Vorsicht angewendet werden.

Die Schwere der Hypoglykämie ist geringer als jene, die bei der Anwendung von weniger kardioselektiven Beta-Blockern beobachtet wird. Beta-Blocker können die prodromalen Symptome einer Hypoglykämie, wie z. B. Tachykardie, maskieren. Schwindel und Transpiration werden jedoch nicht beeinflusst. Die gleichzeitige Anwendung von Beta-Blockern und Antidiabetika kann den blutzuckersenkenden Effekt der Antidiabetika verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Infusionen von Konzentrationen von 20 mg/ml wurden schwerwiegende Venenirritationen und Thrombophlebitis bei Tieren und Menschen beobachtet. Austritt von Infusionslösung der Konzentration 20 mg/ml ins Gewebe kann zu schweren lokalen Reaktionen und unter Umständen zur Hautnekrose führen.

Es wurden auch lokale Reaktionen bei Infusionen mit einer Konzentration von 10 mg/ml beobachtet. Infusionen in kleinere Venen oder durch Schmetterlingsnadeln sollten daher vermieden werden. Die Verabreichung der 50 mg/ml-Lösung darf ausschließlich mit einer Perfusorpumpe in eine große Vene oder in einen Zentralkatheter erfolgen.

Beta-Blocker können auf Grund der Vasokonstriktion von Koronararterien durch die überschießende Alpha-Rezeptor-Aktivität die Zahl und Dauer von Angina-Pectoris-Anfällen bei Patienten mit Prinzmetal-Angina erhöhen. Nicht-selektive Beta-Blocker dürfen bei diesen Patienten nicht, und Beta-1-selektive Beta-Blocker nur mit äußerster Vorsicht verwendet werden.

Bei hypovolämischen Patienten kann ESMOCARD LYO zu einer Abschwächung der Reflextachykardie oder zu einem erhöhten Risiko eines Kreislaufkollaps führen. ESMOCARD LYO sollte bei diesen Patienten daher nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Bei Patienten mit peripheren Kreislauferkrankungen (Raynaud-Krankheit oder Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens) müssen Beta-Blocker mit großer Vorsicht angewendet werden, da eine Verschlechterung dieser Erkrankungen eintreten kann.

Manche – vor allem intravenös applizierte – Beta-Blocker wie ESMOCARD LYO wurden mit einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels und Hyperkaliämie in Zusammenhang gebracht. Bei Patienten mit Risikofaktoren wie z. B. Nierenfunktionsstörungen und bei Hämodialyse-Patienten ist das Risiko erhöht.

Beta-Blocker können sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen verstärken. Patienten, die Beta-Blocker verwenden, reagieren möglicherweise nicht auf die üblichen Dosen Epinephrin, die zur Behandlung anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beta-Blocker wurden mit dem Auftreten einer Psoriasis bzw. psoriasiformen Hautveränderungen und der Verstärkung von Psoriasis in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollten Beta-Rezeptorenblocker nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Beta-Blocker wie Propranolol und Metoprolol können bestimmte klinische Anzeichen einer

Hyperthyreose (wie z. B. Tachykardie) maskieren. Patienten, bei denen die Gefahr einer Thyreotoxikose besteht oder vermutet wird, müssen engmaschig überwacht werden, da ein abruptes Absetzen von Beta-Blockern bei diesen Patienten eine thyreotoxische Krise auslösen kann.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ESMOCARD LYO bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Anwendung von ESMOCARD LYO mit anderen Antihypertonika oder anderen Arzneimitteln, die Hypotonie oder Bradykardie verursachen können, ist erhöhte Vorsicht geboten: Die Wirkungen von ESMOCARD LYO können gesteigert bzw. die Nebenwirkungen einer Hypotonie oder Bradykardie verstärkt werden.

Kalziumantagonisten wie Verapamil und in geringerem Ausmaß Diltiazem beeinflussen Kontraktilität und AV-Überleitung. Diese Kombination sollte nicht bei Patienten mit Leitungsstörungen angewendet werden, und ESMOCARD LYO sollte erst 48 Stunden nach Absetzen von Verapamil verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kalziumantagonisten wie Dihydropyridinderivate (z. B. Nifedipin) können das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Kalziumantagonisten behandelt werden, kann die Anwendung von Beta-Blockern zu Herzversagen führen. Eine sorgfältige Titrierung von ESMOCARD LYO und entsprechendes hämodynamisches Monitoring werden empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von ESMOCARD LYO Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid und Chinidin) wie auch mit Amiodaron kann die Wirkung auf die atriale Überleitungszeit verstärken und negativ inotrope Wirkungen hervorrufen.

Die gleichzeitige Anwendung von ESMOCARD LYO und Insulin oder oralen Antidiabetika kann den blutzuckersenkenden Effekt verstärken (vor allem durch nicht-selektive Beta-Blocker). Die Blockade von Beta-Rezeptoren kann die Anzeichen einer Hypoglykämie verhindern (Tachykardie), sonstige Manifestationen wie Benommenheit und Schweißausbrüche werden jedoch möglicherweise nicht überdeckt.

Anästhetika

Wenn der Volumenstatus des Patienten unklar ist oder gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel gegeben werden, kann es zu einer Abschwächung der Reflextachykardie oder zu einem erhöhten Risiko eines Blutdruckabfalls kommen.

Eine Beta-Blockade reduziert das Risiko einer Arrhythmie während der Induktion und Intubation. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient zusätzlich zu ESMOCARD LYO einen weiteren Beta-Blocker erhält. Die blutdrucksenkende Wirkung von Inhalationsanästhetika kann durch gleichzeitige Anwendung von ESMOCARD LYO verstärkt sein. Die Dosierung beider Arzneimittel muss unter Umständen zur Aufrechterhaltung der gewünschten Hämodynamik angepasst werden.

Die Kombination von ESMOCARD LYO mit ganglienblockierenden Arzneimitteln kann den blutdrucksenkenden Effekt verstärken.

Nichtsteroidale Antiphlogistika können den blutdrucksenkenden Effekt von Beta-Blockern abschwächen.

Spezielle Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Floctafenin oder Amisulprid zusammen mit Beta-Blockern geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva (wie z.B. Imipramin und Amitriptylin), Barbituraten und Phenothiazinen (wie z.B. Chlorpromazin) sowie anderen Antipsychotika (wie z.B. Clozapin) kann die hypotensive Wirkung verstärken. Die Dosierung von ESMOCARD LYO sollte nach unten angepasst werden, um eine Hypotonie zu vermeiden.

Patienten, bei denen das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion besteht, reagieren unter Einsatz von Beta-Blockern möglicherweise noch stärker auf (zufällige, diagnostische oder therapeutische) Allergenexposition. Patienten, die Beta-Blocker verwenden, reagieren möglicherweise nicht auf die üblichen Dosen Epinephrin, die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Beta-Sympathomimetika kann es zu einer Antagonisierung der Wirkung von ESMOCARD LYO kommen. Eventuell muss die Dosierung der jeweiligen Wirkstoffe je nach Ansprechen des Patienten angepasst oder die Verabreichung alternativer Therapeutika erwogen werden.

Katecholaminfreisetzende Substanzen wie Reserpin können bei gleichzeitiger Anwendung eines Beta-Blockers eine Wirkverstärkung herbeiführen. Bei Patienten, die gleichzeitig mit ESMOCARD LYO und einem katecholaminfreisetzenden Arzneimittel behandelt werden, sollte deshalb aufmerksam auf das Auftreten von Hypotonie oder Bradykardie geachtet werden. Das kann zu Schwindel, Synkopen oder orthostatischer Hypotonie führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Beta-Blockern und Moxonidin oder Alpha-2-Agonisten (wie z.B. Clonidin) erhöht das Risiko „überschießender“ Hypertonie. Wenn Clonidin oder Moxonidin in Kombination mit einem Beta-Blocker angewendet werden und beide Behandlungen abgebrochen werden müssen, sollte immer zuerst der Beta-Blocker und dann ein paar Tage später Clonidin oder Moxonidin abgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Beta-Blockern und Ergot-Derivaten kann zu schwerer peripherer Vasokonstriktion und Hypertonie führen.

In einer Interaktionsstudie mit ESMOCARD LYO und Warfarin wurden bei gleichzeitiger Anwendung von ESMOCARD LYO und Warfarin die Plasmaspiegel von Warfarin nicht beeinflusst. Es zeigte sich allerdings eine leichte Erhöhung der ESMOCARD LYO-Spiegel bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin.

Bei gleichzeitiger intravenöser Verabreichung von Digoxin und ESMOCARD LYO an gesunde Freiwillige kam es zeitweise zu einer Erhöhung des Digoxinplasmaspiegels um 10 – 20 %. Die Kombination von Digitalisglykosiden und ESMOCARD LYO kann zu einer Verlängerung der AV-Überleitungszeit führen. Digoxin hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von ESMOCARD LYO.

Eine Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Morphin und ESMOCARD LYO an gesunden Probanden bei intravenöser Anwendung zeigte keine Änderung des Blutspiegels von Morphin. Es wurde ein Anstieg des stabilen ESMOCARD LYO-Spiegels um 46 Prozent beobachtet, aber keine Änderung anderer pharmakokinetischer Parameter.

Bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen, wurde die Auswirkung von ESMOCARD LYO auf die Wirkdauer der durch Suxamethonium oder Mivacurium induzierten neuromuskulären Blockade untersucht. ESMOCARD LYO veränderte nicht den Wirkeintritt der neuromuskulären Blockade durch Suxamethoniumchlorid, aber die Wirkdauer des neuromuskulären Blocks wurde von 5 auf 8 Minuten verlängert. ESMOCARD LYO hatte eine mäßig verlängernde Wirkung auf die klinische Dauer (18,6%) und den Recovery-Index (6,7%) von Mivacurium.

Obwohl die in Studien mit Warfarin, Digoxin, Morphin, Suxamethoniumchlorid oder Mivacurium beobachteten Wechselwirkungen nicht von großer klinischer Bedeutung sind, darf ESMOCARD LYO nur mit Vorsicht bei Patienten titriert werden, die gleichzeitig mit Warfarin, Digoxin, Morphin, Suxamethoniumchlorid oder Mivacurium behandelt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Esmololhydrochlorid bei Schwangeren vor. Tierstudien haben einen schädlichen Effekt auf die Fortpflanzung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Esmololhydrochlorid wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Über die Anwendung von Esmololhydrochlorid in der Schwangerschaft gibt es nur ungenügende Daten, um mögliche schädliche Effekte zu ermitteln. Es gibt bis jetzt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern beim Menschen. . Das potentielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften sollte man aber berücksichtigen, dass sich im späteren Stadium der Schwangerschaft Nebenwirkungen auf Fötus und Neugeborenes ergeben können (besonders Hypoglykämie, Hypotonie und Bradykardie).

Beta-Blocker reduzieren die Plazentadurchblutung.

Wenn die Behandlung mit Esmololhydrochlorid als notwendig erachtet wird, sollten der uteroplazentare Blutfluss und das Wachstum des Fötus überwacht werden. Das Neugeborene sollte eingehend überwacht werden.

Stillzeit

Esmololhydrochlorid sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Esmololhydrochlorid/-metaboliten mit der Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für Neugeborene bzw. Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Über die Wirkung von Esmololhydrochlorid auf die Fertilität liegen keine Humandaten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann die Anwendung von ESMOCARD LYO reduziert oder unterbrochen werden.

Die meisten beobachteten Nebenwirkungen sind nicht schwerwiegend und vorübergehend. Die wichtigste Nebenwirkung ist Hypotonie.

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach der MeDRA-Klassifizierung (System Organ Class, (SOC) und Häufigkeit aufgeführt:

Anmerkung: Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abzuschätzen)

Systemorganklasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			Hyperkaliämie, Metabolische Azidose
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Angst	Denkstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel ¹ Schläfrigkeit Kopfschmerzen Parästhesien Aufmerksamkeitsstörungen Verwirrtheitszustand Unruhe	Synkope Krämpfe Sprechstörungen		
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Herzerkrankungen			Bradykardie Atrioventrikulärer Block Erhöhter Pulmonalarteriendruck Herzversagen Ventrikuläre Extrasystolen Nodaler Rhythmus Angina pectoris	Sinuspause Asystolie	Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus Koronararterienspasmus Herzstillstand.
Gefäßerkrankungen	Hypotonie		Periphere Ischämie Blässe Flushing (Hitzegefühl)	Thrombophlebitis ²	

¹ Schwindel und Schwitzen stehen im Zusammenhang mit Hypotonie-Symptomen. ² Im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle.

Systemorganklasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Lungenödem Bronchospasmus Keuchende Atmung Schwellung der Nasenschleimhäute Pfeifende Atmung Rasselgeräusche		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Erbrechen	Dysgeusie Dyspepsie Obstipation Trockener Mund Bauchschmerzen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen ¹		Hautverfärbungen ² Erythem ²	Hautnekrose ² (als Folge von Extravasationen)	Psoriasis ³ Angioödem Urticaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Schmerzen am Bewegungsapparat ⁴		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Erschöpfung Reaktionen an der Injektionsstelle Reaktionen an der Infusionsstelle Entzündungen an der Infusionsstelle Verhärtungen an der Infusionsstelle	Schüttelfrost Fieber Ödem ² Schmerzen ² Brennen an der Infusionsstelle Ekchymose an der Infusionsstelle Schmerzen im Brustkorb		Phlebitis an der Infusionsstelle Bläschenbildung an der Infusionsstelle ²

¹ Schwindel und Schwitzen stehen im Zusammenhang mit Hypotonie-Symptomen. ² Im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle.

³ In einigen Situationen können Beta-Blocker als Arzneistoffklasse Psoriasis auslösen oderverschlimmern. ⁴ Einschließlich Schmerzen im Schulterblatt und Costochondritis

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle von massiven, unbeabsichtigten Überdosierungen mit konzentrierten Lösungen von ESMOCARD LYO sind vorgekommen. Manche dieser Überdosierungen waren tödlich, andere resultierten in bleibender Invalidität. Einleitungsdosen im Bereich von 625 mg bis 2,5 g (12,5 – 50 mg/kg) waren tödlich.

Symptome

Im Fall einer Überdosierung kann es zu folgenden Symptomen kommen: schwere Hypotonie, Sinusbradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Herzstillstand, Bronchospasmen, respiratorische Insuffizienz, Bewusstlosigkeit bis Koma, Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Hypoglykämie und Hyperkaliämie.

Behandlung

Aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit von ESMOCARD LYO (ca. 9 Minuten) ist die erste Maßnahme beim Auftreten von Nebenwirkungen das sofortige Absetzen des Arzneimittels. Es hängt von der verabreichten Dosis von ESMOCARD LYO ab, wie lange es dauert, bis die Symptome verschwinden. Das kann länger als 30 Minuten dauern, wenn die verabreichte Menge über der therapeutischen Dosis ESMOCARD LYO liegt. Künstliche Beatmung kann notwendig sein. Abhängig von den beobachteten Auswirkungen sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen in Betracht gezogen werden:

Bradykardie: intravenöse Anwendung von Atropin oder eines anderen Anticholinergikums. Kann die Bradykardie nicht ausreichend therapiert werden, kann ein Herzschrittmacher implantiert werden.

Bronchospasmen: es sollten Beta-2-Sympathomimetika als Aerosolformulierung gegeben werden. Falls das nicht helfen sollte, kann man Beta-2-Sympathomimetika oder Aminophyllin intravenös anwenden.

Symptomatische Hypotonie: intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit und/oder gefäßverengenden Substanzen

Kardiovaskuläre Depression oder kardiogener Schock: es können Diuretika oder Sympathomimetika gegeben werden. Die Dosis der Sympathomimetika (je nach Symptom Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin, Isoprenalin usw.) hängt vom therapeutischen Effekt ab.

Falls eine weitere Behandlung notwendig ist, können die folgenden Arzneimittel ESMOCARD LYO gegeben werden:

- Atropin: 0,5 - 2 mg
- Inotrope Substanzen
- Kalziumionen

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: C07AB09

Esmololhydrochlorid ist ein beta-selektiver (kardioselektiver) adrenerger Rezeptorenblocker.

In therapeutischen Dosen hat Esmololhydrochlorid keine signifikante intrinsische sympathomimetische Aktivität und keine membranstabilisierende Aktivität.

Esmololhydrochlorid, der wirksame Bestandteil von ESMOCARD LYO, ist chemisch mit Beta-Blockern mit Phenoxypropanolamin-Struktur verwandt.

- Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften hat ESMOCARD LYO ml einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkungsdauer, wodurch die Dosis schnell angepasst werden kann:
- Bei Verwendung einer geeigneten Einleitungs-dosis werden innerhalb von 5 Minuten Steady-State-Blutspiegel erreicht. Der therapeutische Effekt wird aber schneller erreicht als die stabile Plasmakonzentration. Die Infusionsrate kann danach angepasst werden, um den gewünschten therapeutischen Effekt aufrechtzuerhalten.
- Esmololhydrochlorid bewirkt die bekannten hämodynamischen und elektrophysiologischen Effekte von Beta-Blockern:
 - Verminderung der Herzfrequenz bei Ruhe und Belastung
 - Abschwächung der Isoprenalin-induzierten Steigerung der Herzfrequenz
 - Verlängerung der Sinusknoten-Erholungszeit
 - Verzögerung der AV-Überleitung
 - Verlängerung des AV-Intervalls während des normalen Sinusrhythmus und während Vorhofstimulierung ohne Verzögerung in den His-Purkinje-Fasern
 - Verlängerung des PQ-Intervalls, Induktion eines AV-Blocks 2. Grades
 - Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode von Vorhöfen und Herzkammern
 - negativ inotroper Effekt mit verminderter Auswurf-fraktion
 - Verminderung des Blutdrucks

Kinder

Eine unkontrollierte Studie zur Pharmakokinetik und Wirksamkeit wurde an 26 Kindern im Alter zwischen 2 und 16 Jahren mit supraventrikulärer Tachykardie (SVT) durchgeführt. Es wurde eine Initialdosis von 1000 mcg/kg Esmololhydrochlorid gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 300 mcg/kg/min verabreicht. Bei 65% der Patienten konnte die supraventrikuläre Tachykardie innerhalb von 5 Minuten nach Verabreichung von Esmololhydrochlorid beendet werden.

In einer randomisierten aber unkontrollierten Dosisvergleichsstudie wurde die Wirksamkeit von Esmolol bei 116 Kindern im Alter zwischen 1 Woche und 7 Jahren mit Hypertonie nach Behebung einer Aortenisthmusstenose untersucht. Die Patienten erhielten eine Anfangsinfusion von 125 mcg/kg, 250 mcg/kg oder 500 mcg/kg gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 125 mcg/kg/min, 250 mcg/kg/min oder 500 mcg/kg/min. Zwischen den drei Dosisgruppen konnte kein Unterschied in der blutdrucksenkenden Wirkung festgestellt werden. Insgesamt benötigten 54% der Patienten eine andere Medikation als Esmololhydrochlorid, um eine ausreichende Kontrolle des Blutdruckes zu erreichen. Diesbezüglich war kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen ersichtlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Kinetik von Esmololhydrochlorid ist bei gesunden Erwachsenen linear, die Plasmakonzentration proportional zur Dosis. Ohne Einleitungs-dosis wird bei Dosen von 50 bis 300 mcg/kg/min in 30 Minuten eine stabile Plasmakonzentration erreicht.

Die Verteilungshalbwertszeit ist sehr kurz, ca. 2 Minuten.

Das Verteilungsvolumen liegt bei 3,4 l/kg.

Esmololhydrochlorid wird durch Esterasen in einen sauren Metaboliten (ASL-8123) und in Methanol umgewandelt. Dies geschieht durch Hydrolyse der Esterbindung in Erythrozyten.

Die Umsetzung von Esmololhydrochlorid ist von der Dosis unabhängig, wenn diese zwischen 50 und 300 mcg/kg/min liegt.

Die Proteinbindung im Plasma beträgt für Esmololhydrochlorid 55 %, für den sauren Metaboliten nur 10%.

Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Verabreichung ist etwa 9 Minuten.

Die gesamte Clearance liegt bei 285 ml/kg/min; das ist unabhängig von der Zirkulation in der Leber oder jedem anderen Organ. Esmololhydrochlorid wird über die Nieren ausgeschieden, teilweise unverändert (weniger als 2% der verabreichten Substanz), teilweise als saurer Metabolit, der eine schwache (weniger als 0,1% der Substanz) beta-blockierende Wirkung hat. Der saure Metabolit wird im Harn ausgeschieden und hat eine Halbwertszeit von etwa 3,7 Stunden.

Kinder

Eine Pharmakokinetikstudie mit 22 Kindern im Alter zwischen 3 und 16 Jahren wurde durchgeführt. Es wurde eine Anfangsdosis von 1000 mcg/kg Esmololhydrochlorid gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 300 mcg/kg/min verabreicht. Die beobachtete durchschnittliche Gesamtclearance betrug 119 ml/kg/min, das mittlere Verteilungsvolumen 283 ml/kg, und die mittlere Eliminationshalbwertszeit 6,9 min. Das weist darauf hin, dass die Kinetik von Esmololhydrochlorid bei Kindern mit der von Erwachsenen vergleichbar ist. Allerdings wurde eine große Variabilität zwischen den Einzelpersonen festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien wurde kein teratogener Effekt nachgewiesen. Bei Kaninchen wurde ein embryotoxischer Effekt beobachtet (erhöhter Verlust bei der Einnistung), der möglicherweise auf Esmololhydrochlorid zurückzuführen ist. Diese Wirkung wurde bei Plasmakonzentrationen nachgewiesen, die zumindest 10 Mal höher waren als die therapeutische Konzentration. Über den Effekt von Esmololhydrochlorid über die Fruchtbarkeit bzw. peri- und postnatale Auswirkungen wurden keine Studien durchgeführt. Es wurde in mehreren in-vitro- und in-vivo-Testsystemen keine mutagene Wirkung nachgewiesen. Die Sicherheit von Esmololhydrochlorid wurde nicht in Langzeitstudien untersucht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln als jenen unter Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

60 Monate

Während des Gebrauchs bei 25°C lagern.

Die geöffnete, rekonstituierte und verdünnte Zubereitung ist 24 Stunden lang bei 2 bis 8°C physikochemisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort nach dem Öffnen und Verdünnen verwendet werden. Im Fall der Nichtbefolgung ist der Anwender für die Anwendung und die Bedingungen der Anwendung verantwortlich. Sofern die Zubereitung nicht unter kontrollierten und

validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Für die Lagerungsbedingungen der verdünnten Zubereitung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die 50 ml Durchstechflasche besteht aus durchsichtigem, farblosem Glas, hat einen Bromobutyl-Gummistopfen und eine Sicherheitskappe und enthält 2500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Durchstechflasche ist in eine Faltschachtel verpackt.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche pro Faltschachtel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ESMOCARD LYO 2500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
DARF NICHT OHNE REKONSTITUTION/VERDÜNNUNG VERABREICHT WERDEN.

Das Pulver muss vor Gebrauch rekonstituiert/verdünnt werden. Das rekonstituierte/verdünnte Pulver kann in zwei unterschiedlichen Konzentrationen in zwei verschiedenen Volumen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2):

1. Das Pulver kann entweder als eine verdünnte Infusionslösung (**10 mg/ml**) mit einem Volumen von 250 ml durch STANDARDINFUSION verabreicht werden.
ODER
2. Das Pulver kann als eine konzentrierte Infusionslösung (**50 mg/ml**) mit einem Volumen von 50 ml durch einen PERFUSOR/eine MOTORPUMPE verabreicht werden. Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Verwendung dieser höheren Konzentration. Diese höhere Konzentration darf nur mit einer Perfusorpumpe durch eine große Vene oder einen Zentralkatheter infundiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

I. ANWENDUNGSHINWEISE für eine verdünnte Infusionslösung (**10 mg/ml**), die durch Standardinfusion verabreicht wird:

<i>Darreichungsform</i>	<i>Volumen des hinzuzufügenden Lösungsmittels</i>	<i>Konzentration der fertigen rekonstituierten Lösung</i>	<i>Volumen der fertigen rekonstituierten Lösung</i>	<i>Verabreichung</i>
2500 mg Esmolol Pulver	Schritt 1: Rekonstituieren Sie eine Durchstechflasche mit 50ml einer der unten erwähnten Lösungen. Schritt 2: Verdünnen Sie den rekonstituierten Inhalt der Durchstechflasche (50 ml) mit einer der unten genannten Lösungen auf 250 ml.	10 mg/ml	250 ml	Standardinfusion mit einem Volumen von 250 ml.

II. ANWENDUNGSHINWEISE für eine konzentrierte Infusionslösung (**50 mg/ml**), die durch PERFUSOR/MOTORPUMPE verabreicht wird:

<i>Präparat</i>	<i>Volumen des hinzuzufügenden Lösungsmittels</i>	<i>Konzentration der fertigen rekonstituierten Lösung</i>	<i>Volumen der fertigen rekonstituierten Lösung</i>	<i>Verabreichung</i>
2500 mg Esmolol Pulver	Rekonstituieren Sie eine Durchstechflasche mit 50ml einer der unten erwähnten Lösungen. Eine weitere Verdünnung ist nicht erforderlich.	50 mg/ml	50 ml	Verwenden Sie einen Perfusor/eine Motorpumpe, die mit Spritzen mit einem Volumen von 50 ml verwendet werden können.

Folgende Lösungen sind zur Rekonstitution und Verdünnung geeignet:

NaCl-Lösung, 9 mg/ml (0,9%)
 Glukose 50 mg/ml (5%) Lösung
 Glukose 50 mg/ml (5%) in Ringer Lösung
 Glukose 50 mg/ml (5%) in NaCl 9 mg/ml (0,9%) Lösung
 Glukose 50 mg/ml (5%) in laktathaltiger Ringer Lösung
 Laktathaltige Ringer Lösung

Verdünnungsmittel für die fertige Infusionslösung werden üblicherweise für intravenös verabreichte Flüssigkeiten verwendet, sie können in Glas- und PVC-Flaschen aufbewahrt werden.

Das weiße bis nahezu weiße Lyophilisat löst sich nach der Rekonstitution vollständig auf. Vorsichtig mischen, bis eine klare Lösung entsteht.

Die rekonstituierte Lösung sollte visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nur eine klare und farblose Lösung verwenden.

Die geöffnete, rekonstituierte und verdünnte Zubereitung ist 24 Stunden lang bei 2 bis 8°C physikochemisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort verwendet werden. Im Fall der Nichtbefolgung ist der Anwender für die Anwendung und die Bedingungen der Anwendung verantwortlich. Sofern die Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

Nicht verwendete Lösungsreste und die Behälter sind entsprechend den örtlichen Anforderungen zu entsorgen

7. Inhaber der Zulassung

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

Mitvertrieb:
 AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH
 Fraunhoferstraße 11
 85737 Ismaning, Deutschland

8. Zulassungsnummer

80102.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.10.2012

10. Stand der Information

Dezember 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig