

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESMOBLOC 10 mg/ml İ.V. infüzyon için çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Esmolol hidroklorür: 10 mg/mL (Her bir 250 mL'lik torba 2500 mg esmolol hidroklorür içerir).

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her bir torbasında yaklaşık 30,45 mmol (ya da 700 mg) sodyum içerir. Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti.

Berrak, renksiz ila açık sarı renkte çözelti.

Çözeltinin pH'sı 4,5 – 5,5 arası ve ozmolaritesi yaklaşık 312 mOsm/l'dir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Supraventriküler taşikardi veya kompanse olmamış sinüs taşikardisi

ESMOBLOC perioperatif, postoperatif ya da kısa sürede etkili bir preparatla ventrikül hızının hızlı kontrolünün istendiği diğer acil girişim gereken durumlarda ortaya çıkan atriyal fibrilasyon ya da atriyal flutter durumlarında endikedir.

ESMOBLOC ayrıca hekim tarafından hızlanmış kalp hızının özel bir girişimle düzeltilmesi kararı verilmişse kompanse olmamış sinüs taşikardisi durumunda da endikedir.

ESMOBLOC kısa süreli kullanıma yöneliktir.

İntraoperatif ve postoperatif taşikardi ve/veya hipertansiyon

ESMOBLOC endotrakeal entübasyon, anestezi indüksiyonu, cerrahi prosedür devam ederken, anesteziden çıkarken ve postoperatif dönemde görülen taşikardi ve hipertansiyonda hekim tarafından böyle özel bir girişimle düzeltilmesi kararı verilmişse endikedir.

ESMOBLOC'un, böyle durumların oluşmasını engellemek amacıyla kullanımı önerilmemektedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Supraventriküler taşikardi veya kompanse olmamış sinüs taşikardisinin tedavisinde dozlama

ESMOBLOC devamlı intravenöz infüzyonla yükleme dozu ile birlikte veya yükleme dozu olmaksızın uygulanır. İstenilen ventriküler yanıtı göre ilave yükleme dozları ve/veya idame infüzyonun (basamaklı dozlama) titrasyonu gerekli olabilir.

Tablo 1-Basamaklı Dozlama

Adım	İşlem
1	Opsiyonel yükleme dozu (500 mikrogram/kg 1 dk içinde), sonra 4 dk süreyle 50 mikrogram/kg/dk
2	Gerekliyse opsiyonel yükleme dozu, 4 dk süreyle 100 mikrogram/kg/dk
3	Gerekliyse opsiyonel yükleme dozu, 4 dk süreyle 150 mikrogram/kg/dk
4	Gerekliyse, doz 200 mikrogram/kg/dk'ya çıkarılır

Yükleme dozu uygulanmadığı durumlarda sabit konsantrasyonda uygulanan esmololün farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan sabitlenmiş konsantrasyonlarına yaklaşık 30 dakikada ulaşılmaktadır.

Etkili idame dozu, devamlı ve basamaklı dozlama için 25 mikrogram/kg/dk kadar düşük dozların yeterli olmasına karşın 50 ila 200 mikrogram/kg/dk'dır. 200 mikrogram/kg/dk'dan yüksek dozlar, etkisini azaltarak kalp atış hızında küçük bir artışa sebep olmakta ve advers reaksiyonların oranını arttırmaktadır.

İdame infüzyon 48 saate kadar devam ettirilebilir.

İntraoperatif ve postoperatif taşikardi ve/veya hipertansiyon

Bu kullanımda terapötik etki için yavaşça titre edilmesi her zaman önerilmez. Bu yüzden iki dozlama seçeneği sunulmaktadır: hemen kontrol ve basamaklı kontrol.

1. Hemen kontrol sağlamak için doz önerisi

- Bolus doz olarak 30 saniye içerisinde 1 mg/kg ardından gerekliyse 150 mikrogram/kg/dk infüzyonla uygulanır.
- İstenilen kalp atış hızı ve kan basıncını idame ettirmek için infüzyon hızı gerektiği şekilde ayarlanır. Aşağıdaki Maksimum Önerilen Dozlar kısmına bakınız.

2. Basamaklı titrasyon için doz önerisi

- Bolus doz olarak 1 dakika içerisinde 500 mikrogram/kg ardından 4 dakika içinde 50 mikrogram/kg/dk idame infüzyonla uygulanır.
- Elde edilen yanıtı bağlı olarak, supraventriküler taşikardi için belirlenen dozlamaya devam edilir. Aşağıdaki Maksimum Önerilen Dozlar kısmına bakınız.

Maksimum önerilen dozlar

- Taşikardinin tedavisi için 200 mikrogram/kg/dk'dan yüksek idame dozları önerilmemektedir. 200 mikrogram/kg/dk'dan yüksek dozlar, etkisini azaltarak kalp atış hızında küçük bir artışa sebep olmakta ve advers reaksiyonların oranını arttırmaktadır.
- Hipertansiyon tedavisi için daha yüksek idame infüzyon dozları (250-300 mikrogram/kg/dk) gerekebilir. 300 mikrogram/kg/dk'nın üzerindeki dozların güvenilirliği çalışılmamıştır.

ESMOBLOC tedavisinden alternatif ilaçlara geçiş

Hastalarda kalp hızında yeterli kontrol ve stabil bir klinik tablo sağlandıktan sonra alternatif antiaritmik ilaçlara geçiş yapılabilir.

ESMOBLOC tedavisinden alternatif ilaçlara geçileceği zaman hekim seçilen alternatif ilacın kullanma talimatlarını dikkatli şekilde incelemeli ve ESMOBLOC dozunu aşağıdaki şekilde azaltmalıdır:

- Alternatif ilacın ilk dozundan sonraki 30 dakika içerisinde ESMOBLOC infüzyon hızı yarıya (%50) düşürülür.
- Alternatif ilacın ikinci dozunun uygulanmasından sonra hastanın yanıtı izlenir ve ilk saatte yeterli kontrol sağlanırsa ESMOBLOC infüzyonu kesilir.

Uygulama şekli:

ESMOBLOC kullanıma hazır bir çözelti olduğundan, seyreltilmeden intravenöz yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ESMOBLOC asit metaboliti böbrekler tarafından değişmemiş formda atıldığından infüzyonla ESMOBLOC uygulandığında dikkatli olunması gerekir. Asit metabolitin atılımı son evre böbrek hastalığı olan kişilerde anlamlı şekilde azalmakta olup eliminasyon yarı ömrü normalin yaklaşık on katına artmış ve plazma düzeyleri ciddi şekilde yükselmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Kırmızı kan hücrelerindeki esterazlar ESMOBLOC metabolizmasında temel bir rol oynadığından karaciğer yetmezliği durumunda özel önlemler gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

ESMOBLOC'un 18 yaş altı çocuklarda kullanımdaki etkinliği ya da güvenliliği henüz kanıtlanmamıştır. Mevcut veriler bölüm 5.1 ve 5.2'de tanımlanmaktadır ancak bu verilerden pozoloji hakkında bir öneri sunulamaz.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda tedaviye düşük dozdan başlanarak, uygulama dikkatle yapılmalıdır.

Yaşlılarda özel çalışmalar yürütülmemiştir. Ancak 65 yaş üzeri 252 hastadan elde edilmiş verilerin analizi, oluşan farmakodinamik etkiler açısından 65 yaş altındakilerle herhangi bir farklılık olmadığını göstermektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, yardımcı maddelerden herhangi birine, diğer maddelere veya diğer beta blokörlere (beta blokörler arası çapraz duyarlılık mümkündür) aşırı duyarlılık durumu,
- Ağır sinüs bradikardisi (dakikada 50 vurumdan az),
- Hasta sinüs sendromu; ağır AV düğümü ileti bozuklukları (pacemaker olmayan); ikinci veya üçüncü dereceden kalp blokları,
- Kardiyojenik şok,
- Ciddi hipotansiyon,
- Dekompanse kalp yetmezliği,
- Eşzamanlı ya da yakın zamanda intravenöz yoldan verapamil kullanımı. ESMOBLOC, verapamil kesilmesinden sonraki 48 saat içinde uygulanmamalıdır (bölüm 4.4'e bakınız),
- Tedavi edilmemiş feokromositoma,
- Pulmoner hipertansiyon,
- Akut astım atağı,
- Metabolik asidoz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ESMOBLOC tedavisi gören tüm hastalarda kan basıncı ve EKG'nin sürekli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Hastada hemodinamik bozukluk bulunduğunda veya hasta aşağıda parametrelerin birini veya tümünü azaltan diğer ilaçları kullanıyorsa, supraventriküler aritmili hastalarda ventrikül yanıtının kontrolü için ESMOBLOC kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır: Periferik direnç, miyokardiyal dolum, miyokardiyal kontraktilite veya miyokardiyumda elektriksel impuls propagasyonu. ESMOBLOC etkilerinin hızlı başlaması ve sonlanmasına karşın bilinç kaybı, kardiyojenik şok, kardiyak arrest gibi şiddetli reaksiyonlar gelişebilir.

ESMOBLOC'un ventrikül hızını kontrol etmek için kullanıldığının varsayıldığı kompleks klinik koşullarda birkaç ölüm vakası bildirilmiştir.

En sık görülen yan etki dozla ilişkili olan, ancak her dozda da görülebilen hipotansiyondur. Hipotansiyon şiddetli olabilmektedir. Bir hipotansif epizod yaşanması durumunda infüzyon hızı düşürülmeli veya gerekirse infüzyon kesilmelidir. Hipotansiyon genellikle geriye dönüşebilir niteliktedir (ESMOBLOC uygulamasına son verildikten sonraki 30 dakika içinde). Bazı vakalarda kan basıncını normal değerlerine yükseltebilmek için ek girişimlere gerek duyulabilir. Sistolik kan basıncı düşük hastalarda dozun ayarlanması ve idame infüzyonu sırasında özel dikkat gerekir.

ESMOBLOC kullanımını sırasında ağır bradikardi dahil bradikardi ve kardiyak arrest meydana gelmiştir. ESMOBLOC, tedavi öncesinde kalp hızı düşük olanlarda özel bir dikkatle ve ancak olası yararları, riskine ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

Önceden ağır sinüs bradikardisi olan hastalarda ESMOBLOC kullanımını kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız). Nabzın istirahatteyken dakikada 50-55 vurunun altına düştüğü ve hastada bradikardiye ilişkin semptomlar görülürse dozaj azaltılmalı ya da uygulamaya son verilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliğinde dolaşım fonksiyonunun desteklenmesi için sempatik aktivite gereklidir. Beta blokajının miyokard depresyonunu artırarak yetmezliği daha da ağırlaştırma riski bulunmaktadır. Belirli bir süreden uzun sürelerle beta blokörlerle miyokard depresyonunun devam ettirilmesi, bazı vakalarda kalp yetmezliğine yol açabilir.

Kardiyak fonksiyonları bozulmuş hastalarda ESMOBLOC kullanılırken dikkatli olunması gerekir. Kalp yetmezliğinin ilk belirti ve semptomları görülür görülmez ESMOBLOC tedavisine son verilmelidir. Her ne kadar eliminasyon yarı ömrünün kısa olması nedeniyle, ESMOBLOC'un kesilmesi yeterli olsa da ayrıca spesifik tedavi uygulanması da düşünülebilir (bölüm 4.9'a bakınız). ESMOBLOC dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

Kalpdeki ileti süresi üzerindeki negatif etkileri nedeniyle beta blokör ilaçlar birinci derece kalp bloğu veya diğer kalp ileti bozukluğu olan hastalarda ancak dikkatle verilmelidir (bölüm 4.3'e bakınız).

ESMOBLOC feokromositomalı hastalarda ancak alfa-reseptör blokörleriyle ön tedavi görmüş olmak kaydıyla ve dikkatle kullanılmalıdır (bölüm 4.3'e bakınız).

Hipotermiyle uyarılmış hipertansiyonun tedavisinde ESMOBLOC kullanımında dikkatli olunması gerekir.

Genel olarak bronkospastik hastalıkları olanlar beta blokör kullanmamalıdır. Beta-1 reseptörlere nispeten selektif olması ve kullanım sırasında titre edilebilir olması nedeniyle ESMOBLOC bu hastalarda dikkatle kullanılabilir. Ancak beta-1 selektifliği mutlak olmadığından ESMOBLOC, olası etkili en düşük dozu elde etmek için dikkatle titre edilmelidir. Bronkospazm durumunda infüzyon derhal durdurulmalı ve gerektiğinde beta-2 agonist bir preparat uygulanmalıdır.

Hasta zaten bir beta-2-reseptör stimülan ajan kullanıyorsa, bu ajanın dozunun yeniden değerlendirilmesi gerekebilir.

ESMOBLOC hırıltılı solunum ya da astım hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

ESMOBLOC diyabetik hastalarda ya da edinsel hipoglisemisi olduğundan kuşku edilenlerde dikkatli uygulanmalıdır. Beta blokörler hipogliseminin taşikardi gibi prodromal semptomlarını maskeleyebilir. Ancak sersemlik hali ve terleme etkilenmeyebilir. Beta blokörlerle antidiyabetik ajanların eşzamanlı kullanımı antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkisinde artışa yol açabilir (bölüm 4.5'e bakınız).

ESMOBLOC kullanımına bağılı olarak infüzyon bölgesinde reaksiyonlar meydana gelmiştir. Bu reaksiyonlar arasında iritasyon ve enflamasyon bulunabildiğı gibi özellikle ekstrasvazyon ile ilişkili trombofilebit, nekroz ve deride blisterlenme gibi daha ciddi reaksiyonlar da bulunur (bölüm 4.8'e bakınız). Küçük venlerden veya kelebek kateterle yapılacak uygulamalardan kaçınılmalıdır. Lokal bir infüzyon yeri reaksiyonu oluştuğunda, alternatif bir infüzyon bölgesi kullanılmalıdır.

Beta blokörler, karşılanmamış alfa-reseptör kökenli koroner arter vazokonstriksiyonuna bağılı olarak Prinzmetal anjinası olan hastalarda anjina ataklarının sıklık ve süresini arttırabilir. Bu tür hastalarda selektif olmayan beta blokörler kullanılmamalı; beta-1 selektif olan blokörler ise yalnızca son derece dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

ESMOBLOC hipovolemik hastalarda refleks taşikardiyi zayıflatabilir ve dolaşım kollapsı riskini arttırabilir. Bu nedenle bu tür hastalarda ESMOBLOC dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokörler periferik dolaşım bozukluklarının (Raynaud hastalığı veya sendromu, intermittan klodikasyon) bulunduğu hastalarda son derece dikkatli uygulanmalıdır.

ESMOBLOC dahil, özellikle intravenöz olarak uygulanan bazı beta blokörler, serum potasyum düzeylerinde yükselme ve hiperkalemi ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz tedavisi görme gibi risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda artar.

Beta blokörler hem alerjenlere duyarlılığı, hem de anafilaktik reaksiyonların şiddetini arttırır. Beta blokör kullanan hastalar anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonların tedavisinde kullanılan olağan dozlarda epinefrine yanıt vermeyebilir (bölüm 4.5'e bakınız).

Beta blokörlerin psöriyazis ya da psöriyazis benzeri döküntülere yol açabileceğı ve mevcut bir psöriyazis hastalığını ağırlaştırabileceğı bildirilmiştir. Özgeçmiş ya da soygeçmişinde psöriyazis bulunanlarda beta blokörler ancak tedaviden beklenen fayda ile olası riskleri dikkatle değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

Propranolol ve metoprolol gibi beta blokörler hipertiroidinin belirli klinik işaretlerini (taşikardi gibi) maskeleyebilir. Tirotoksikoz gelişim riski ya da kuşkusunu olan hastalarda beta blokörlerle devam etmekte olan tedavinin aniden kesilmesi tiroid krizini hızlandırabilir ve bu tür hastalar yakından izlenmelidir.

Bu ürün 250 ml'lik bir torbasında 30,45 mmol (700 mg) sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ESMOBLOC diğer antihipertansif ajanlar veya bradikardiye neden olabilen diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında daima dikkatli olunmalıdır: ESMOBLOC'un etkileri veya hipotansiyon veya bradikardi yan etkileri şiddetlenebilir.

Verapamil gibi kalsiyum antagonistleri ve daha düşük düzeyde diltiazem kontraktilitede ve AV iletiminde negatif bir etkiye sahiptir. Bu kombinasyon iletim anomalileri olan hastalara uygulanmamalı ve ESMOBLOC verapamil kesildikten sonraki 48 saatte verilmemelidir (bkz bölüm 4.3).

Dihidropiridin türevi (örn. nifedipin) kalsiyum antagonistleri hipotansiyon riskini arttırabilir. Kalp yetmezliği için kalsiyum antagonisti ile tedavi gören hastalara beta blokör uygulanması kalp yetmezliğine neden olabilir. ESMOBLOC'un dikkatle titre edilerek uygun hemodinamik monitorizasyon önerilir.

ESMOBLOC ve Sınıf I anti-aritmik ilaçların (örn, dizopiramid, kinidin) ve amiodaronun eşzamanlı kullanımı atriyal-iletim süresinde güçlendirici etkiye sahip olabilir ve negatif inotropik etkiye neden olabilir.

ESMOBLOC ve insülin veya oral anti-diyabetik ilaçların eşzamanlı kullanımı kan şekeri düşürücü etkiyi artırabilir (özellikle selektif olmayan beta-blokörler). Beta- adrenerjik blokajı hipoglisemi belirtilerinin (taşikardi) gözlenmesini engelleyebilir ancak baş dönmesi / sersemlik ve terleme gibi diğer belirtiler maskelenmeyebilir.

Anestezi ilaçları: Hastaların hacim durumunun belirsiz olduğu veya eşzamanlı antihipertansif ilaçların kullanıldığı durumlarda refleks taşikardide azalma veya hipotansiyon riskinde artış görülebilir. Beta-blokaja devam edilmesi indüksiyon ve entübasyon sırasında aritmi riskini azaltır. Hastaya ESMOBLOC'a ek olarak bir beta-blokör ajan verilirken anestezi bilgileri bildirilmelidir. İnhalasyon anestezi ajanlarının hipotansif etkileri ESMOBLOC varlığında artabilir. Her bir ajanın dozu istenen hemodinamik parametrelerin korunması için değiştirilebilir.

ESMOBLOC ile gangliyon bloke edici ilaçların kombinasyonu hipotansif etkiyi arttırabilir.

Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile birlikte kullanıldıklarında beta blokörlerin hipotansif etkileri azalır.

Beta-blokörlerle eşzamanlı olarak floktafenin veya amisulprid kullanılırken özellikle dikkatli olunmalıdır.

Trisiklik antidepresanların (imipramin ve amitriptilin gibi), barbitüratların ya da fenotiyazinler (klorpromazin gibi) yanında diğer antipsikotik ajanların (klozapin gibi) birlikte uygulanımı kan basıncını azaltıcı etkiyi arttırabilir. Beklenmeyen bir hipotansif durumdan kaçınmak için birlikte kullanımda ESMOBLOC dozu azaltılmalıdır.

Beta-blokörler kullanılırken anafilaktik reaksiyon riski olan hastalarda alerjen maruziyetine (kazara, diagnostik veya terapötik) reaksiyon gözlenebilir. Beta blokör kullanan hastalar, anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan mutad epinefrin dozlarına yanıt vermeyebilir (bkz bölüm 4,4).

ESMOBLOC'un etkileri eşzamanlı uygulandığında beta-adrenerjik agonist aktiviteye sahip semptomimetik ilaçlara bağlı olarak azalabilir. Her bir ajanın dozunun hasta yanıtına göre ayarlanması veya alternatif terapötik ajanların kullanımının düşünülmesi gerekebilir.

Katekolamin boşalmasına yol açan ilaçlar (örn., rezerpin) beta-blokör ilaçlarla birlikte verildiğinde aditif bir etki gösterebilirler. ESMOBLOC ile eşzamanlı olarak katekolamin boşalmasına yol açan ilaç tedavisi alan hastalar vertigo, senkop veya postüral hipotansiyon ile sonuçlanabilen hipotansiyon ve önemli bradikardi belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Beta blokörlerin moksonidin veya alfa-2-agonistleriyle (klonidin gibi) bir arada kullanımı çekilmeye bağlı rebound hipertansiyon riskini artırır. Klonidin veya moksonidin bir beta blokörle birlikte kullanılacaksa ve daha sonra her iki ilaç da kesilecekse, ilk olarak beta blokör, klonidin veya moksonidin birkaç gün sonra kesilmelidir.

Beta blokörlerin ergo türevleriyle birarada kullanımı ciddi periferik vazokonstriksiyon ve hipertansiyonla sonuçlanabilir.

ESMOBLOC ile varfarin arasındaki bir etkileşim olup olmadığını belirlemek için yapılan bir çalışmadaki veriler, ESMOBLOC ve varfarinin birlikte uygulanmasının, varfarinin plazma düzeylerini değiştirmedikini göstermiştir. Buna rağmen varfarin ile birlikte uygulanan ESMOBLOC'un konsantrasyonları daha yüksek olarak bulunmuştur.

ESMOBLOC ve digoksin sağlıklı gönüllülerde intravenöz yoldan birlikte uygulandığında, bazı zaman noktalarında digoksinin kandaki düzeylerinde %10-20'lik bir yükselme olduğu bildirilmiştir. Dijital glikozitleriyle ESMOBLOC kombinasyonu AV ileti süresini uzatabilir. Digoksin, ESMOBLOC'un farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

İntravenöz morfin ve ESMOBLOC sağlıklı gönüllülere eşzamanlı olarak uygulandığında morfinin kan düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Morfin varlığında ESMOBLOC'un kararlı durum kan düzeylerinin %46 oranında arttığı ancak diğer farmakokinetik parametrelerden hiçbirinin değişmediği saptanmıştır.

ESMOBLOC'un suksametonyum klorür ve mivakuryum ile uyarılan nöromüsküler blokajın süresi üzerine etkisi cerrahi girişimde bulunan hastalarda incelenmiştir. ESMOBLOC, suksametonyum klorür ile indüklenen nöromüsküler blokajın başlamasını etkilememektedir, ancak nöromüsküler blokajın süresi 5 dakikadan 8 dakikaya çıkmıştır. ESMOBLOC, mivakuryumun klinik süresini (%18,6) ve geri kazanım indeksini (%6,7) kısmen uzatmıştır.

Varfarin, digoksin, morfin, suksametonyum klorür veya mivakuryum ile yapılan çalışmalarda gözlenen etkileşimler klinik açıdan çok önemli olmamakla birlikte ESMOBLOC eşzamanlı olarak varfarin, digoksin, morfin, suksametonyum klorür veya mivakuryum uygulanan hastalarda titrasyon dikkatli yapılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C / D (2. ve 3. trimester)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Hayvanlar üzerinde ESMOBLOC'la yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Esmolol hidroklorür **gebelik döneminde önerilmez.**

Farmakolojik etkileri nedeniyle gebeliğin geç döneminde fetus ve yenidoğan üzerindeki yan etkileri (özellikle hipoglisemi, hipotansiyon ve bradikardi) dikkate alınmalıdır.

Gebelikte ESMOBLOC tedavisi gerekli olursa, ancak potansiyel yararı, fetus üzerindeki toksisiteden fazla ise kullanılmalıdır ve uteroplasental kan akımı ve fetal büyüme izlenmelidir. Yenidoğan bebeğin yakından izlenmesi gerekir.

Laktasyon dönemi

Esmolol hidroklorür emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Emziren kadınlarda esmolol hidroklorürün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğan bebeklere/bebeklere potansiyel bir risk gözardı edilemez.

Üreme yeteneği / fertilitite

Esmololün insanlarda üreme yeteneği / fertilitite üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Araç ve makine kullanımı sırasında ESMOBLOC'un kullanımı mümkün olmadığından bu konudaki etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin görülmesi durumunda ESMOBLOC'un dozu azaltılabilir ya da uygulamaya son verilebilir.

Görülen advers etkilerin çoğu hafif ve geçici nitelikte olarak bildirilmiştir. En önemlisi hipotansiyondur.

Advers etkilerin görülme sıklığı, aşağıdaki kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi.

Bilinmiyor: Hiperkalemi, metabolik asidoz.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, anksiyete

Yaygın olmayan: Anormal düşünce

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi / sersemlik hali¹, uykuya meyil, başağrısı, parestezi, dikkat bozukluğu, konfüzyonel durum, ajitasyon.

Yaygın olmayan: Senkop, konvülsiyon, konuşma bozukluğu.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görmede bozulma.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi, atriyoventriküler blok, pulmoner arteriyel basınçta yükselme, kalp yetmezliği, ventriküler ekstrasistoller, nodal ritim, anjina pectoris.

Çok seyrek: Sinüs durması, asistol.

Bilinmiyor: Akselere idiyoventriküler ritim, koroner arteriyospazm, kardiyak arest.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon.

Yaygın olmayan: Periferik iskemi, solukluk, yüz ve boyun bölgesinde kızarma.

Çok seyrek: Trombofilebit²

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, pulmoner ödem, bronkospazm, hırıltılı solunum, nazal konjesyon, akciğer seslerinde ronkus ve raller.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma.

Yaygın olmayan: Disguzi, dispepsi, kabızlık, ağızda kuruma, karında ağrı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Diaforez.¹

Yaygın olmayan: Ciltte renk kaybı², eritem.²

Çok seyrek: Deri nekrozu (ekstravazasyona bağlı).²

Bilinmiyor: Psoriyazis³, anjiyoödem, ürtiker.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve iskelet hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas-iskelet ağrısı.⁴

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Asteni, halsizlik, enjeksiyon yeri reaksiyonu, infüzyon bölgesi reaksiyonu, infüzyon bölgesi inflamasyonu, infüzyon bölgesi endürasyonu.

Yaygın olmayan: Titremeler, ateş yükselmesi, ödem², ağrı², infüzyon bölgesinde yanma, infüzyon bölgesinde ekimoz.

Bilinmiyor: İnfüzyon bölgesinde filebit, infüzyon bölgesinde veziküller, infüzyon bölgesinde blisterlenme.²

1. Baş dönmesi / sersemlik hali ve diyaforez semptomatik hipotansiyonla birlikte görülmüştür.
2. Enjeksiyon ve infüzyon bölgesi reaksiyonlarıyla ilişkili reaksiyonlardır.
3. Beta blokörler sınıf reaksiyonu olarak bazı durumlarda psoriyazise ya da psoriyaziste kötüleşmeye neden olabilir.
4. Midskapular ağrı ve kostokondrit dahil.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Konsantre ESMOBLOC solüsyonları ile kazara büyük doz aşımı vakaları meydana gelmiştir. Bu doz aşımının bazıları ölüme yol açarken, diğerleri kalıcı işlev kaybına neden olmuştur. Preparatın 625 mg – 2,5 g arasındaki bolus dozları (12.5 - 50 mg/kg) ölümle sonuçlanmıştır.

Doz aşımının semptomları

Doz aşımı durumunda aşağıdaki belirtiler oluşabilir: Şiddetli hipotansiyon, sinüs bradikardisi, atriyoventriküler blok, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, kardiyak arrest, bronkospazm, solunum yetmezliği, komaya ilerleyebilen bilinç kaybı, havaleler, bulantı, kusma, hipoglisemi ve hiperkalemi.

Doz aşımında tedavi

Kısa eliminasyon yarı ömrü nedeniyle (yaklaşık 9 dakika) toksisite tedavisinde ilk basamak ESMOBLOC infüzyonunun durdurulmasıdır. Doz aşımı sonrasında semptomların kaybolması için gereken süre uygulanan ESMOBLOC miktarına bağlı olacaktır. Bu süre ESMOBLOC'un terapötik doz düzeyinde ilaç kesildikten sonra 30 dakikadan uzun sürebilir. Suni solunum gerekebilir. Daha sonra gözlenen klinik etkilere göre aşağıdaki tedaviler uygulanabilir:

- ***Bradikardi:*** Atropin ya da diğer bir antikolinergik ilaç intravenöz yoldan uygulanır. Bradikardinin yeterince tedavi edilemediği durumlarda pacemaker gerekli olabilir.
- ***Bronkospazm:*** Nebülize beta-2-sempatomimetikler uygulanmalıdır. Bu yeterli olmazsa beta-2-sempatomimetikler ya da aminofilinin intravenöz yoldan uygulanması düşünülmelidir.
- ***Semptomatik hipotansiyon:*** İntravenöz yoldan sıvılar ve/veya pressör ajanlar verilmelidir.
- ***Kardiyovasküler depresyon veya kardiyak şok:*** Diüretik veya sempatomimetikler uygulanabilir. Uygulanacak sempatomimetiklerin (septomaya göre dobutamin, dopamin, noradrenalin, isoprenalin) dozu terapötik etkiye bağlıdır.

Daha ileri tedavi gerektiğinde, klinik duruma ve tedaviyi yürüten hekimin kararına göre aşağıdaki ilaçlar intravenöz yoldan verilebilir.

- Atropin;
- İnotropik ajanlar;
- Kalsiyum iyonları.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif beta blokör ilaçlar

ATC kodu: C07AB09

Esmolol hidroklorür bir beta selektif (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokaj ajanıdır. Terapötik dozlarda anlamlı bir intrinsek semptomimetik aktivite (ISA) ya da membran stabilizan etkinliği yoktur.

ESMOBLOC'un etkin maddesi olan esmolol hidroklorür kimyasal olarak beta blokörlerin fenoksi propanolamin sınıfındadır.

Farmakolojik özelliklerine bağlı olarak esmolol hidroklorürün etkisi hızla başlar ve dozunun hızlıca ayarlanabilmesine olanak verecek şekilde kısa sürer.

Uygun yükleme dozu kullanıldığında, kandaki kararlı durum düzeylerine 5 dakikada ulaşılır. Ancak terapötik etkiye stabil plazma konsantrasyonundan daha kısa sürede erişilir. Daha sonra istenen farmakolojik etkinin elde edilmesi için infüzyon oranı ayarlanabilir.

Esmolol hidroklorür beta blokörlerin bilinen hemodinamik ve elektrofizyolojik etkilerine sahiptir:

- İstirahat halinde ve egzersiz sırasında kalp hızında azalma;
- İzoprenalin azalması sonucunda kalp hızında artış;
- Sinoatriyal (SA) düğümün recovery süresinde uzama;
- Atrioventriküler (AV) iletide gecikme;
- Atrioventriküler (AV) aralığının normal sinüs ritmi ile ve His-Purkinje dokusunda gecikme olmadan atrium stimülasyonu sırasında uzama;
- PQ süresinde uzama, evre II atrioventriküler blok indüksiyonu;
- Atriyum ve ventriküllerin fonksiyonel refraktör periyodunda uzama;
- Azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile negatif inotropik etki;
- Kan basıncında azalma.

Pediyatrik popülasyon

Supraventriküler taşikardisi olan yaşları 2 ile 16 arasındaki 26 pediyatrik hastada kontrollü bir farmakokinetik/etkinlik çalışması yürütülmüştür. 1000 mikrogram/kg'lık bir esmolol hidroklorür yükleme dozu uygulandıktan sonra devamlı infüzyonla dakikada 300

mikrogram/kg'lık dozla idame tedavisine geçilmiştir. Esmolol başlandıktan sonraki 5 dakikada hastaların %65'inde supraventriküler taşikardi sonlanmıştır.

Randomize olan ancak kontrolsüz bir doz karşılaştırması çalışmasında, yaşları 1 ile 7 arasındaki 116 pediyatrik hastanın aorta koarktasyonu düzeltildikten sonra gelişen hipertansiyonda etkinlik araştırılmıştır. 125 mikrogram/kg'lık, 250 mikrogram/kg'lık ve 500 mikrogram/kg'lık esmolol hidroklorür yükleme dozu uygulanan hastalarda daha sonra devamlı infüzyonla sırasıyla dakikada 125 mikrogram/kg, 250 mikrogram/kg ve 500 mikrogram/kg'lık dozlarla idame tedavisine geçilmiştir. Her üç dozaj grubunda hipotansif etki açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Hastaların toplamda %54'ünde yeterli kan basıncı kontrolü sağlanması için esmolol hidroklorür dışında başka bir ilaç kullanılması gerekmiştir. Değişik doz gruplarında bu açıdan bir farklılık görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulama sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna süratle ulaşılır.

Dağılım:

Esmolol hidroklorürün dağılım yarılanma süresi yaklaşık 2 dakika gibi çok kısadır. Dağılım hacmi 3.4 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Esmolol hidroklorür esterazlar tarafından bir asit metaboliti (ASL-8123) ve metanole metabolize olur. Bu metabolizasyon, ester bağlarının eritrositlerin sitozollerindeki esterazlar tarafından hidrolizi yoluyla gerçekleşir.

Esmolol hidroklorürün metabolizması dozunun 50 ile 300 mikrogram/kg/dakika olduğunda dozdan bağımsızdır.

Esmolol hidroklorürün insan plazma proteinlerine %55 oranında bağlandığı, asit metabolitinin ise sadece %10 oranında bağlandığı gösterilmiştir.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulama sonucu eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakikadır.

Toplam klerensi 285 ml/kg/dakikadır; toplam klerens karaciğer veya diğer organların dolaşımından bağımsızdır. Esmolol hidroklorür böbreklerden kısmen değişmeden (uygulanan miktarın %2'sinden azı) kısmen de zayıf bir beta blokör etkinliğe sahip asit metaboliti olarak (uygulanan miktarın %0,1'inden azı) atılır. Asit metabolit idrarla atılır ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3.7 saattir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı erişkinlerde esmolol kinetiği doğrusaldır. Bir yükleme dozu uygulanmazsa 50-300 mikrogram/kg/dakikalık dozlarda uygulandığında, plazma sabitlenmiş düzeylerine ulaşım süresi dozla doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Yaşları 3 ile 16 arasında olan 22 pediyatrik hastada bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. 1000 mikrogram/kg'lık bir esmolol hidroklorür yükleme dozu uygulandıktan sonra devamlı infüzyonla dakikada 300 mikrogram/kg'lık dozla idame tedavisi uygulanmıştır. Çalışmada çocuklardaki esmolol hidroklorür kinetiğinin erişkinlerdekinden farklı olmadığına işaret edecek şekilde ortalama toplam vücut klerensi 119 ml/kg/dakika, ortalama dağılım hacmi 283 ml/kg ve ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 6,9 dakika olarak gözlenmiştir.

Ancak, çocuklarda bireysel değişkenliğin fazla olduğu gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir. Tavşanlarda olasılıkla esmolol hidroklorürün neden olduğu embriyotoksik bir etki (fötal rezorpsiyonda artış) gözlenmiştir. Bu etki terapötik dozun en az 10 katı yüksek dozlarda gözlenmiştir.

Esmolol hidroklorürün fertilité üzerindeki etkileri ile perinatal ve postnatal etkilerini araştıran bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Esmolol hidroklorürün birkaç *in vitro* ve *in vivo* test sistemlerinde mutajenik olmadığı bulunmuştur. Esmolol hidroklorürün güvenilirliği uzun süreli çalışmalarla incelenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat
Glasiyel asetik asit
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit – pH ayarı için
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu ilaç diğer ilaçlarla veya sodyum bikarbonat çözeltileriyle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Açılan ürün 2-8°C arasında saklandığında 24 saat süreyle fizikokimyasal olarak stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün torbası açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı durumlarda, kullanılmaya başlamadan önceki saklama süre ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Bu süre 2-8°C arasında torbanın kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda açılmadığı durumlarda normalde 24 saatten uzun olamaz.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Buzdolabında saklanmamalı ya da dondurulmamalıdır.

Çözeltinin saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum dış torba içinde çift portlu 250 ml'lik 1 adet PP torba, kutuda. Ürün setli ve setsiz formda piyasaya sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

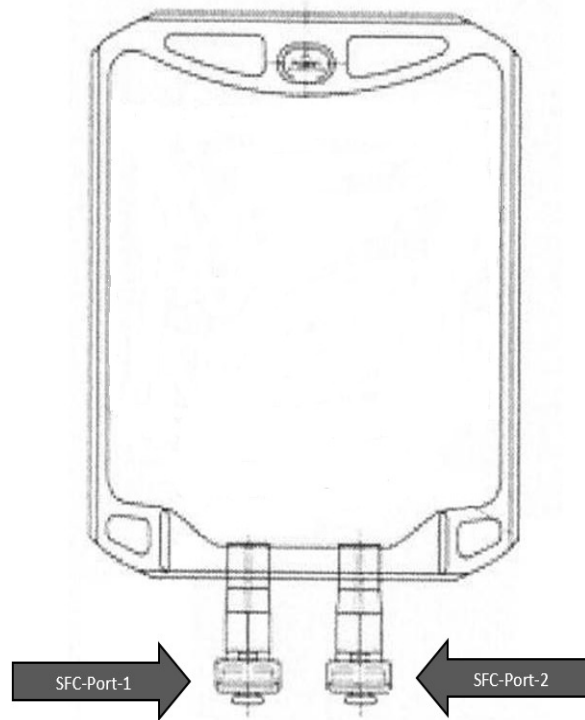
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü” yönetmeliği ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

TORBA KULLANIM TALİMATI

ESMOBLOC 10 mg/ml İ.V. infüzyon için çözelti, 250 ml'lik PP-6280 torbalarda (biri torbaya ilaç uygulama için, diğeri torbadaki ilacın hastaya verilmesi için olan iki SFC çıkışlı non-lateks polipropilen torba) sunulmaktadır.

ESMOBLOC 10 mg/ml İ.V. infüzyon için çözeltinin torbasındaki ilaç uygulama için seçilen uç yalnızca torbadan ilk bolus uygulama için kullanılmalıdır; tekrarlanan bolus uygulaması için değildir. Bolus dozunu çekerken aseptik teknik kullanılmalıdır. ESMOBLOC 10 mg/ml İ.V. infüzyon için çözeltiliye hiçbir ilave ilaç eklenmemelidir. Her torba tek hastada kullanım içindir. İlaç uygulama çıkışının mühürü kırıldıktan ve torbadan ilacın çekilmesinden sonra torbanın 24 saat içinde kullanılması gerekir. Çözeltinin kullanılmayan bölümü ve torbası yerel uygulamalar doğrultusunda imha edilmelidir. Kısmen kullanılmış torbaları yeniden kullanmayınız.

Şekil 1. Çift SFC çıkışlı polipropilen torba



DİKKAT

Plastik torbalan seri bağlamalar için kullanmayınız. Bu tip kullanım ikinci kaptaki sıvının uygulanması tamamlanmadan önce birinci kaptan rezidüel havanın çekilmesine bağlı emboliye neden olabilir.

AÇMAK İÇİN

Kullanımdan hemen öncesine kadar dış ambalajından (dış torba) çıkarılmamalıdır. Dış torba daha önceden açılmışsa ya da hasar görmüşse kullanılmamalıdır. Dış torba nemi önleme amacını taşır. İç torba çözeltinin sterilitesini korur.

Dış torba çentikli yerinden açılarak premiks torba çıkarılır. Bu aşamada plastik torba üzerinde görülebilen opasiteler, sterilizasyon prosesi sırasındaki nem absorpsiyonuna bağlıdır ve çözeltinin kalitesini veya güvenilirliğini etkilemez. Opaklık giderek azalacaktır.

İç torba sıkıştırılarak küçük sızıntılar olup olmadığı kontrol edilir. Sızıntı varsa sterilizasyon etkilenmiş olacağından çözelti atılmalıdır. Uygulamadan önce partiküler madde ve renk değişikliği için solüsyon görsel olarak incelenir. Yalnızca berrak ve renksiz veya açık sarı renkli çözeltiler kullanılmalıdır.

ESMOBLOC 10 mg/ml İ.V. infüzyon için çözelti'ye hiçbir ekstra madde eklenmemelidir.

İNTRAVENÖZ UYGULAMA İÇİN HAZIRLIKLAR (aseptik teknik kullanılmalıdır)

1. Premiks torba, asma yerinden bir askıya asılır.
2. Torbanın alt tarafındaki uygulama çıkışından plastik koruyucu çıkartılır.
3. Uygulama seti takılır; setle birlikte verilen talimata uyularak uygulamaya başlanır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : POLİFARMA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Adresi: Vakıflar OSB Mahallesi,
Sanayi Caddesi, No:22/1
Ergene/TEKİRDAĞ

Tel : 0 282 675 14 04

Faks : 0 282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI

2016/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 17.02.2016

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ