

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esmololo cloridrato Hikma 10 mg/ml, Soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di esmololo cloridrato, equivalente a 8.9 mg di esmololo.
Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 100 mg di esmololo cloridrato, equivalente a 89 mg di esmololo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Limpida, da incolore a giallo pallido.

La soluzione ha un pH tra 4,5 e 5,5 ed un'osmolalità di circa 113 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esmololo cloridrato Hikma è indicato per la tachicardia sopraventricolare (eccetto le sindromi di preeccitazione), e per il rapido controllo della velocità ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale in perioperatorio, postoperatorio o altre circostanze in cui è desiderabile il controllo a breve termine della velocità ventricolare con un agente ad azione rapida. Esmololo cloridrato Hikma è anche indicato per la tachicardia e l'ipertensione che si verificano nella fase perioperatoria e per la tachicardia sinusale non compensatoria in cui, a giudizio del medico, la rapida velocità cardiaca richiede un intervento specifico.

Esmololo cloridrato Hikma non è indicato per l'uso nei bambini fino ai 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

Esmololo cloridrato Hikma non è indicato per l'uso nelle terapie croniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Esmololo cloridrato Hikma è una soluzione pronta all'uso di 10mg/ml raccomandata per la somministrazione endovenosa.

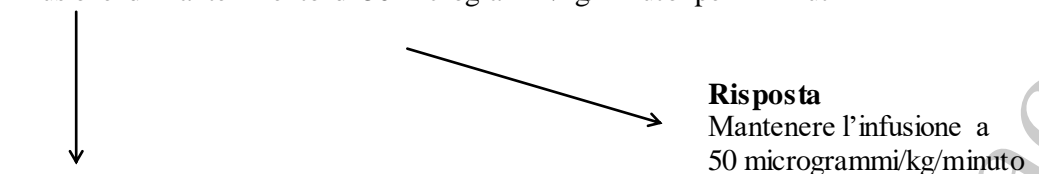
Questa forma di dosaggio viene usata per somministrare l'appropriata dose di carico di Esmololo cloridrato Hikma o una dose in bolo tramite siringa manualmente.

Tachiaritmia sopraventricolare

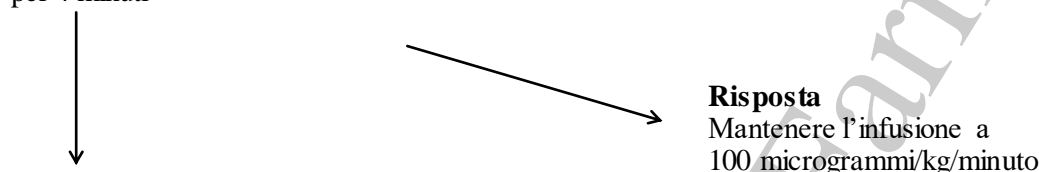
Il dosaggio di Esmololo cloridrato Hikma nella tachiaritmia sopraventricolare deve essere individualmente titolato. Ogni step consiste di una dose di attacco seguita da una dose di mantenimento. La dose di mantenimento efficace è tra i 50 ed i 200 microgrammi/kg/minuto, sebbene siano state usate dosi inferiori come 25 e superiori come 300 microgrammi/kg/minuto.

Carta di flusso per l'inizio ed il mantenimento del trattamento

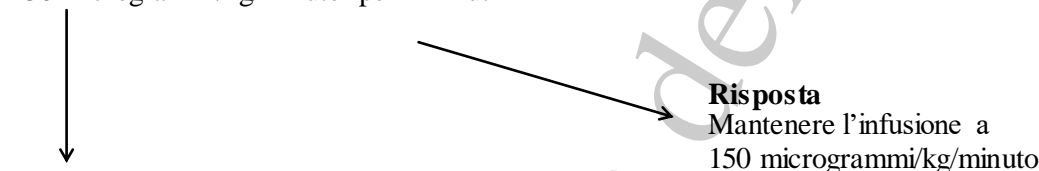
Infusione di una dose di attacco di 500 microgrammi /kg/minuto per 1 minuto QUINDI un infusione di mantenimento di 50 microgrammi/kg/minuto per 4 minuti



Risposta inadeguata entro 5 minuti
Ripetere la dose di 500 microgrammi/kg/minuto per 1 minuto
Aumentare la dose di mantenimento a 100 microgrammi/kg/minuto per 4 minuti



Risposta inadeguata entro 5 minuti
Ripetere la dose di 500 microgrammi/kg/minuto per 1 minuto
Aumentare la dose di mantenimento a 150 microgrammi/kg/minuto per 4 minuti



Risposta inadeguata
Ripetere la dose di 500 microgrammi/kg/minuto per 1 minuto
Aumentare la dose di mantenimento a 200 microgrammi/kg/min e mantenerla

Dose di attacco e dosi di mantenimento di Esmololo cloridrato Hikma da somministrare per pazienti con pesi diversi sono evidenziate nella tabella 1 e 2 rispettivamente.

Tabella 1
Volume di Esmololo cloridrato Hikma 10 mg/ml richiesto per una DOSE INIZIALE D'ATTACCO di 500 mcg/kg/minuto

	Peso del paziente (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Volume (ml)	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

Tabella 2
Volume di Esmololo cloridrato Hikma 10 mg/ml richiesto per fornire DOSI DI MANTENIMENTO per infusioni tra 12,5 e 300 mcg/kg/minuto

Peso del paziente (kg)	Dosi di infusione						
	12,5 mcg/kg/min	25 mcg/kg/min	50 mcg/kg/min	100 mcg/kg/min	150 mcg/kg/min	200 mcg/kg/min	300 mcg/kg/min
	Quantità da somministrare per ora per raggiungere la dose (ml / hr)						
40	3 ml/hr	6 ml/hr	12 ml/hr	24 ml/hr	36 ml/hr	48 ml/hr	72 ml/hr

50	3,75 ml/hr	7,5 ml/hr	15 ml/hr	30 ml/hr	45 ml/hr	60 ml/hr	90 ml/hr
60	4.5 ml/hr	9 ml/hr	18 ml/hr	36 ml/hr	54 ml/hr	72 ml/hr	108 ml/hr
70	5,25 ml/hr	10,5 ml/hr	21 ml/hr	42 ml/hr	63 ml/hr	84 ml/hr	126 ml/hr
80	6 ml/hr	12 ml/hr	24 ml/hr	48 ml/hr	72 ml/hr	96 ml/hr	144 ml/hr
90	6,75 ml/hr	13,5 ml/hr	27 ml/hr	54 ml/hr	81 ml/hr	108 ml/hr	162 ml/hr
100	7.5 ml/hr	15 ml/hr	30 ml/hr	60 ml/hr	90 ml/hr	120 ml/hr	180 ml/hr
110	8,25 ml/hr	16,5 ml/hr	33 ml/hr	66 ml/hr	99 ml/hr	132 ml/hr	198 ml/hr
120	9 ml/hr	18 ml/hr	36 ml/hr	72 ml/hr	108 ml/hr	144 ml/hr	216 ml/hr

Appena si raggiunge la frequenza cardiaca desiderata o condizioni fisiologiche sicure (per es., abbassamento della pressione sanguigna), OMETTERE la dose d'attacco e ridurre la dose di mantenimento nell'infusione da 50 microgrammi/kg/minuto a 25 microgrammi/kg/minuto o meno. Se necessario, l'intervallo tra uno step e l'altro può essere aumentato da 5 a 10 minuti.

NOTA: Non è stato dimostrato che la somministrazione di dosi di mantenimento superiori a 200 microgrammi/kg/min porti a vantaggi significativi, e la sicurezza delle dosi superiori a 300 microgrammi/kg/min non è stata studiata.

Tachicardia perioperatoria ed ipertensione

Per la tachicardia peri-operatoria e l'ipertensione il regime di dosaggio può variare come segue:

Per il trattamento intraoperatorio - durante l'anestesia quando è necessario un controllo immediato:

- Iniettare una dose sotto forma di un bolo da 80 mg in 15-30 secondi, seguita da un'infusione di 150 microgrammi/kg/min. Regolare la velocità di infusione come richiesto fino a 300 microgrammi/kg/min. Il volume di infusione richiesto a seconda del diverso peso dei pazienti è indicato nella Tabella 2.

Al momento del risveglio dall'anestesia

- Iniettare 500 microgrammi/kg/min per 4 minuti e continuare con l'infusione di 300 microgrammi/kg/min.

Il volume di infusione richiesto a seconda del diverso peso dei pazienti è indicato nella tabella 2

In situazioni post-operatorie quando è possibile la titolazione

- Iniettare una dose d'attacco di 500 microgrammi/kg/min per 1 minuto prima di ogni fase di titolazione per produrre una rapida risposta. Usare fasi di titolazione di 50, 100, 150, 200, 250 e 300 microgrammi/kg/min per 4 minuti e fermarsi quando si raggiunge l'effetto terapeutico desiderato. Il volume di infusione richiesto a seconda del diverso peso dei pazienti è indicato nella Tabella 2

Effetti potenziali da considerare durante il trattamento con Esmololo cloridrato Hikma:

In caso di comparsa di effetti collaterali, il dosaggio di Esmololo cloridrato Hikma può essere ridotto o la sua somministrazione interrotta. Gli effetti indesiderati dovrebbero risolversi in 30 minuti.

Se si verifica una reazione locale al sito di infusione, deve essere usato un sito di infusione alternativo e si deve fare attenzione per prevenire uno stravaso.

La somministrazione di Esmololo cloridrato Hikma per periodi maggiori di 24 ore non è stata completamente valutata.

Infusioni per più di 24 ore devono essere effettuate solo con attenzione.

Si consiglia di terminare l'infusione gradualmente per evitare il rischio di una tachicardia ed una ipertensione di "rimbalzo". Come con tutti i beta-bloccanti, dato che gli effetti dovuti all'interruzione non possono essere esclusi, attenzione va prestata nell'interruzione repentina dell'infusione di Esmololo cloridrato Hikma in pazienti con malattie coronariche.

Sostituzione della terapia con Esmololo cloridrato Hikma con farmaci alternativi

Dopo che nei pazienti si raggiungono un adeguato controllo della frequenza cardiaca ed uno stato clinico stabile, si può passare ad una terapia con farmaci alternativi (come antiaritmici o calcio-antagonisti).

Riduzione del dosaggio:

Quando Esmololo cloridrato Hikma viene sostituito da farmaci alternativi, il medico deve considerare attentamente le istruzioni del farmaco alternativo prescelto e ridurre il dosaggio di Esmololo cloridrato Hikma secondo quanto segue:

- Entro la prima ora dalla prima dose del farmaco alternativo, ridurre della metà (50%) la velocità di infusione di Esmololo cloridrato Hikma
- Dopo la somministrazione della seconda dose del farmaco alternativo, monitorare la risposta del paziente e se si mantiene un controllo soddisfacente per la prima ora, interrompere l'infusione di Esmololo cloridrato Hikma

Ulteriori informazioni sul dosaggio

Quando si raggiunge l'effetto terapeutico desiderato o condizioni fisiologiche sicure per il paziente (per es. abbassamento della pressione sanguigna), omettere la dose di carico e ridurre la dose di mantenimento a 12,5 o 25 microgrammi/kg/minuto.

Inoltre è possibile, se si desidera, aumentare l'intervallo tra uno step e l'altro da 5 a 10 minuti.

La somministrazione di Esmololo cloridrato Hikma deve essere interrotta quando la frequenza cardiaca o la pressione sanguigna rapidamente raggiungono o superano un limite di sicurezza, e quindi quando la frequenza cardiaca o la pressione sanguigna sono ritornate ad un livello accettabile ricominciare la somministrazione senza bolo ed a una dose più bassa.

Popolazioni speciali

Anziani

Gli anziani devono essere trattati con attenzione, iniziando con un dosaggio più basso.

Non sono stati condotti studi speciali negli anziani. Tuttavia, l'analisi dei dati in 252 pazienti con più di 65 anni non hanno indicato variazioni negli effetti farmacodinamici paragonati a quelli raccolti in pazienti con meno di 65 anni.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale è necessario porre attenzione quando si somministra Esmololo cloridrato Hikma, dato che il metabolita acido di Esmololo cloridrato Hikma è eliminato immodificato dai reni. L'eliminazione del metabolita acido è significativamente diminuita nei pazienti con malattia renale ad uno stadio finale; l'emivita di eliminazione aumenta di circa 10 volte rispetto alla norma, ed i livelli plasmatici sono considerevolmente elevati.

Pazienti con insufficienza epatica

In caso di insufficienza epatica non sono necessarie precauzioni speciali dato che le esterasi nei globuli rossi hanno un ruolo principale nel metabolismo di Esmololo cloridrato Hikma.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Esmololo cloridrato Hikma nei bambini fino a 18 anni non è stata ancora dimostrata. Quindi, Esmololo cloridrato Hikma non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.1). I dati attualmente disponibili sono descritti nelle sezioni 5.1 e 5.2 ma nessuna raccomandazione può essere fatta sulla posologia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (è possibile una sensibilità incrociata tra beta-bloccanti) elencati al paragrafo 6.1
- Grave bradicardia sinusale (meno di 50 battiti al minuto);
- Disfunzione del nodo del seno; gravi disturbi nella conduzione del nodo AV (senza pacemaker); blocco AV di 2° o 3° grado;
- Shock cardiogenico;
- Grave ipotensione;
- Insufficienza cardiaca scompensata;
- Somministrazione endovenosa concomitante o recente di verapamil.
Esmololo cloridrato Hikma non deve essere somministrato entro 48 ore dall'interruzione di verapamil (vedere paragrafo 4.5);
- Feocromocitoma non trattato;
- Ipertensione polmonare;
- Attacco asmatico acuto;
- Acidosi metabolica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

Si raccomanda di monitorare continuamente la pressione sanguigna e l'ECG in tutti i pazienti trattati con Esmololo cloridrato Hikma.

L'uso di Esmololo cloridrato Hikma per il controllo della risposta ventricolare in pazienti con aritmie sopraventricolari deve essere effettuato con attenzione quando il paziente è compromesso emodinamicamente o sta assumendo altri farmaci che diminuiscono qualche o tutte le seguenti funzioni: resistenza periferica, riempimento del miocardio, contrattilità miocardica, o propagazione dell'impulso elettrico nel miocardio.

Nonostante la rapida insorgenza e cessazione degli effetti di Esmololo cloridrato Hikma, possono verificarsi gravi reazioni, incluso perdita di coscienza, shock cardiogenico, arresto cardiaco. Alcuni decessi si sono verificati in situazioni in cui Esmololo cloridrato Hikma è stato presumibilmente usato per controllare la frequenza ventricolare in complessi stati clinici.

Il più frequente effetto collaterale osservato è l'ipotensione, che è correlata alla dose ma può verificarsi con qualsiasi dosaggio. Può essere grave. L'ipotensione è di solito rapidamente reversibile. In caso di ipotensione la velocità di infusione deve essere abbassata o, se necessario, essere interrotta.

L'ipotensione di solito scompare entro 30 minuti dopo l'interruzione della somministrazione di Esmololo cloridrato Hikma. In alcuni casi, possono essere necessari ulteriori interventi. In pazienti con una pressione sistolica bassa, è necessaria un'attenzione supplementare quando si regola il dosaggio e durante il mantenimento dell'infusione.

Si sono verificate bradicardia, incluso grave bradicardia, ed arresto cardiaco con l'uso di Esmololo cloridrato Hikma. Esmololo cloridrato Hikma deve essere usato con speciale attenzione in pazienti con basse frequenze cardiache e solo quando i benefici potenziali sono considerati maggiori dei rischi.

Esmololo cloridrato Hikma è controindicato in pazienti con pre-esistente grave bradicardia sinusale (ved. sezione 4.3). Se la frequenza cardiaca diminuisce sotto i 50-55 battiti al minuto a riposo e il paziente manifesta sintomi correlati alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta.

La stimolazione simpatica è necessaria nel supportare la funzione circolatoria nell'insufficienza cardiaca congestizia. L'uso di beta-bloccanti comporta il rischio potenziale di una ulteriore depressione della contrattilità miocardica e di provocare un'insufficienza cardiaca più grave. La depressione continua del miocardio con agenti beta-bloccanti per un periodo di tempo può, in alcuni casi, portare ad insufficienza cardiaca.

Va posta particolare attenzione nell'usare Esmololo cloridrato Hikma in pazienti con funzione cardiaca compromessa. Al primo segno o sintomo di un' imminente insufficienza cardiaca, Esmololo cloridrato Hikma deve essere interrotto.

Sebbene l'interruzione possa essere sufficiente a causa della breve emivita di eliminazione di Esmololo cloridrato Hikma, può essere considerato anche uno specifico trattamento (ved. sezione 4.9). Esmololo cloridrato Hikma è controindicato in pazienti con insufficienza cardiaca scompensata (ved. sezione 4.3).

A causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con attenzione solo a pazienti con blocco cardiaco di primo grado o altri disturbi della conduzione cardiaca (ved. sezione 4.3).

Esmololo cloridrato Hikma deve essere usato con attenzione e solo dopo pre-trattamento con bloccanti degli alfa-recettori in pazienti con feocromocitoma (ved. sezione 4.3).

Va posta attenzione quando Esmololo cloridrato Hikma è usato per trattare l'ipertensione indotta da ipotermia.

I pazienti con malattie broncospastiche non devono, in generale, ricevere betabloccanti. Per la sua relativa beta-1 selettività e titolabilità, Esmololo cloridrato Hikma deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie broncospastiche. Tuttavia, dato che la beta-1 selettività non è assoluta, Esmololo cloridrato Hikma deve essere titolato con attenzione per ottenere la dose efficace più bassa possibile. Nel caso di broncospasmo, l'infusione deve essere immediatamente sospesa e se necessario deve essere somministrato un beta2 agonista.

Se il paziente già usa un agente che stimola i beta-2 recettori, può essere necessario rivedere la dose di questo agente.

Esmololo cloridrato Hikma deve essere usato con cautela in pazienti con pregresso di dispnea o asma.

Precauzioni

Esmololo cloridrato Hikma deve essere usato con cautela nei diabetici o in caso di sospetta o effettiva ipoglicemia. I betabloccanti possono mascherare i sintomi prodromici di un'ipoglicemia come la tachicardia. Tuttavia le vertigini e la traspirazione possono non essere influenzati. L'uso concomitante dei beta-bloccanti e degli agenti antidiabetici possono aumentare l'effetto degli agenti antidiabetici (abbassamento del glucosio nel sangue) (ved. sezione 4.5).

Reazioni al punto di infusione si sono verificate con l'uso di Esmololo cloridrato Hikma 10 mg/ml. Queste reazioni hanno incluso irritazione dell'area di infusione ed infiammazione come pure reazioni più gravi come tromboflebite, necrosi, ed eruzione cutanea, in particolare quando associata a stravasamento (ved. Sezione 4.8). Le infusioni in vene piccole o attraverso un catetere a farfalla devono essere evitate. Se si sviluppa una reazione locale al punto di infusione, deve essere usato un punto di infusione alternativo.

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina in pazienti con angina di Prinzmetal dovuta all'alfa-recettore incontrastato che funge da mediatore nella

vasocostrizione dell'arteria coronarica. In questi pazienti i beta-bloccanti non selettivi non devono essere usati ed i bloccanti beta-1 selettivi vanno usati solo con la massima attenzione.

Nei pazienti ipovolemici, Esmololo cloridrato Hikma può attenuare la tachicardia di riflesso ed aumentare il rischio di ipotensione. Di conseguenza, Esmololo cloridrato Hikma deve essere usato con cautela in tali pazienti.

In pazienti con disturbi circolatori periferici (malattia o sindrome di Raynaud, claudicazione intermittente), i beta-bloccanti devono essere usati con grande cautela dato che può sopravvenire un peggioramento di questi disturbi.

Alcuni beta-bloccanti, in particolare quelli somministrati per via endovenosa, incluso Esmololo cloridrato Hikma, sono stati associati ad aumento dei livelli di potassio nel siero ed iperkalemia. Il rischio è aumentato nei pazienti con fattori di rischio come insufficienza renale e in quelli in emodialisi.

I beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni che la gravità delle reazioni anafilattiche. I pazienti che usano beta-bloccanti possono essere non reattivi alle dosi usuali di epinefrina usate per trattare le reazioni anafilattiche o anafilattoidi (ved. sezione 4.5). I beta-bloccanti sono stati associati allo sviluppo di psoriasi o eruzioni psoriasiformi e con il peggioramento della psoriasi. Ai pazienti con un passato personale o familiare di psoriasi i beta-bloccanti devono essere somministrati solo dopo un'attenta considerazione dei benefici e dei rischi previsti.

I beta-bloccanti, quali il propranololo e il metoprololo, possono mascherare alcuni segnali clinici di ipertiroidismo (come la tachicardia). L'interruzione brusca della terapia in essere con beta-bloccanti in pazienti a rischio o sospettati di sviluppare tireotossicosi può accelerare il rilascio di ormoni tiroidei e questi pazienti devono essere monitorati attentamente.

Questo medicinale contiene meno di 1mmole di sodio (23 mg) per flacone, per cui è essenzialmente 'sodium-free'.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia dell'esmololo cloridrato nei bambini non è stata studiata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Deve essere usata cautela nel caso in cui Esmololo cloridrato Hikma venga usato con altri farmaci che possono causare ipotensione o bradicardia: gli effetti di Esmololo cloridrato Hikma possono essere intensificati oppure gli effetti collaterali dell'ipotensione o bradicardia possono essere aggravati.

Calcio antagonisti come verapamil e in misura minore il diltiazem hanno un'influenza negativa sulla contrattilità e la conduzione AV. La combinazione non deve essere somministrata a pazienti con anomalie della conduzione e Esmololo cloridrato Hikma non deve essere somministrato entro 48 ore dall'interruzione del verapamil (ved. sezione 4.3).

Calcio antagonisti come i derivati della diidropiridina (es. nifedipina) possono aumentare il rischio di ipertensione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca e che sono trattati con un calcioantagonista, il trattamento con agenti beta-bloccanti può portare ad arresto cardiaco. Sono raccomandati un'attenta titolazione di Esmololo cloridrato Hikma ed un appropriato monitoraggio emodinamico.

L'uso concomitante di Esmololo cloridrato Hikma e farmaci anti-aritmici di classe I (per es. disopiramide, chinidina) e amiodarone può avere un effetto potenziante sul tempo di conduzione atriale ed indurre effetto inotropo negativo.

L'uso concomitante di Esmololo cloridrato Hikma e insulina o farmaci antidiabetici orali può intensificare l'effetto ipoglicemizzante (specialmente nel caso di beta-bloccanti non selettivi). Il

blocco beta-adrenergico può prevenire l'apparizione dei segni di ipoglicemia (tachicardia), ma altre manifestazioni come le vertigini e la traspirazione possono non essere mascherati.

Farmaci anestetici: in situazioni in cui lo stato del volume ematico del paziente è incerto oppure vengono utilizzati in concomitanza farmaci anti-ipertensivi, si può verificare attenuazione della tachicardia di riflesso e un aumentato rischio di ipotensione. Il blocco continuato dei recettori beta riduce il rischio di aritmia durante l'induzione dell'anestesia e l'intubazione. L'anestesista deve essere informato quando il paziente riceve un agente beta-bloccante in aggiunta a Esmololo cloridrato Hikma. Gli effetti ipotensivi degli agenti anestetici per inalazione possono essere aumentati in presenza di Esmololo cloridrato Hikma. Il dosaggio di ciascun agente può essere modificato come necessario per mantenere l'emodinamica desiderata.

L'associazione di Esmololo cloridrato Hikma con agenti ganglioplegici può provocare un potenziamento dell'effetto ipotensivo.

NSAID possono ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

Speciale cautela deve essere posta quando si usano floctafenina o amisulpride in concomitanza con i beta-bloccanti.

La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici (come l'imipramina e l'amitriptilina), barbiturici o fenotiazine (come la clorpromazina), come pure di altri agenti antipsicotici (come la clozapina) può aumentare gli effetti di abbassamento della pressione sanguigna. Il dosaggio di Esmololo cloridrato Hikma deve essere regolato conseguentemente per evitare un'ipotensione inattesa.

Quando si usano i beta-bloccanti, i pazienti a rischio di reazioni anafilattiche possono essere più reattivi all'esposizione ad allergeni (accidentale, diagnostica o terapeutica). I pazienti che usano beta-bloccanti possono essere non reattivi alle dosi usuali di epinefrina usate per trattare reazioni anafilattiche (ved. sezione 4.4).

Gli effetti di Esmololo cloridrato Hikma possono essere contrastati dalla somministrazione concomitante di farmaci simpaticomimetici che hanno un'attività agonista beta-adrenergica. La dose di ciascun agente può dover essere regolata sulla base della risposta del paziente, oppure l'uso di agenti terapeutici alternativi va considerato.

Le catecolamine, per esempio la reserpina, possono potenziare l'effetto dei beta-bloccanti. I pazienti trattati contemporaneamente con Esmololo cloridrato Hikma e catecolamine devono dunque essere osservati attentamente per l'evidenza di ipotensione o marcata bradicardia, che si manifestano con vertigini, sincope o ipotensione posturale.

L'uso di beta-bloccanti con moxonidina o alfa-2-agonisti (come clonidina), aumenta il rischio dell'ipertensione di rimbalzo. Se la clonidina o la moxonidina sono usate in associazione ad un beta-bloccante ed entrambi i trattamenti devono essere interrotti, il beta-bloccante deve essere interrotto per primo e successivamente clonidina o moxonidina dopo qualche giorno.

L'uso di beta-bloccanti con derivati dell'ergot può portare ad una grave vasocostrizione periferica ed ipertensione.

I dati ottenuti da uno studio di interazione tra Esmololo cloridrato Hikma e warfarin hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di Esmololo cloridrato Hikma e warfarin non altera i livelli di plasma del warfarin. Le concentrazioni di Esmololo cloridrato Hikma, tuttavia, sono state inequivocabilmente maggiori se somministrato con warfarin.

Quando la digossina e Esmololo cloridrato Hikma sono stati somministrati contemporaneamente per via endovenosa a volontari sani, si è verificato un aumento del 10-20% dei livelli ematici di digossina. L'associazione di glicosidi digitalici e Esmololo cloridrato Hikma può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. La digossina non ha influenzato la farmacocinetica di Esmololo cloridrato Hikma.

Quando l'interazione tra morfina per via endovenosa e Esmololo cloridrato Hikma è stata studiata in soggetti normali, non sono stati osservati effetti sul tasso plasmatico di morfina. I tassi plasmatici di Esmololo cloridrato Hikma allo stato d'equilibrio sono aumentati del 46% in presenza di morfina, ma gli altri parametri farmacocinetici non sono cambiati.

L'effetto di Esmololo cloridrato Hikma sulla durata del blocco neuromuscolare indotto dal suxametonio cloruro o dal mivacurio è stato studiato in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Esmololo cloridrato Hikma non ha influenzato l'insorgenza del blocco neuromuscolare indotto dal suxametonio cloruro, ma la durata di tale blocco è aumentata da 5 ad 8 minuti. Esmololo cloridrato Hikma ha moderatamente prolungato la durata d'azione clinica (18,6%) e l'indice di recupero (6,7%) del mivacurio.

Sebbene le interazioni osservate negli studi di warfarin, digossina, morfina, suxametonio cloruro o mivacurio non sono di grande importanza clinica, Esmololo cloridrato Hikma deve essere titolato con cautela in pazienti che vengono trattati contemporaneamente con warfarin, digossina, morfina, suxametonio cloruro o mivacurio.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso dell'esmololo cloridrato nelle donne in stato di gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedi paragrafo 5.3).

Esmololo cloridrato **non è raccomandato durante la gravidanza.**

In base all'azione farmacologica, nell'ultimo periodo della gravidanza, gli effetti collaterali sul feto e sul neonato (specialmente ipoglicemia, ipotensione e bradicardia) devono essere presi in considerazione.

Se il trattamento con Esmololo cloridrato Hikma è considerato necessario, il flusso del sangue uteroplacentare e la crescita fetale devono essere monitorati. Il bambino appena nato deve essere monitorato attentamente.

Allattamento

L'esmololo cloridrato non deve essere usato durante l'allattamento.

Non è noto se l'esmololo cloridrato/metaboliti sono escreti nel latte umano. Non può essere escluso un rischio per i neonati/infanti.

Fertilità

Non ci sono rapporti pubblicati sugli effetti dell'esmololo sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non rilevanti.

4.8 Effetti indesiderati

In caso di effetti indesiderati, La dose di Esmololo cloridrato Hikma può essere ridotta o interrotta.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate sono lievi e transitori. La più importante reazione avversa è stata l'ipotensione. I seguenti effetti indesiderati sono classificati secondo la classificazione per Sistemi ed Organi (SOC) MedDra e in base alla loro frequenza.

La frequenza con la quale si verificano gli effetti indesiderati è classificata come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Molto rara ($< 1/10000$)

Non nota (Non si può stimare dai dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto rara	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			Iperkalemia Acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici		Depressione Ansietà	Pensieri anomali		
Patologie del sistema nervoso		Vertigini ¹ Sonnolenza Mal di testa Parestesia Disturbi dell'attenzione Stato confusionale Agitazione	Sincope Convulsioni Disordini verbali		
Patologie dell'occhio			Problemi visivi		
Patologie cardiache			Bradicardia Blocco atrioventricolare Aumento della pressione arteriosa polmonare Insufficienza cardiaca Extrasistoli ventricolari Ritmo nodale Angina pectoris	Arresto sinusale Asistole	Ritmo idioventricolare accelerato Arteriospasma coronarico Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Ipotensione	Ischemia periferica Pallore Rossore	Tromboflebiti ²		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Edema polmonare Broncospasmo Asma Congestione nasale Sibili Rantoli		

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto rara	Non nota
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito	Disgeusia Dispepsia Costipazione Bocca secca Dolore addominale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Diaforesi ¹		Scolorimento della pelle ² Eritema ²	Necrosi della pelle ² (dovuta a stravasamento)	Psoriasi ³ Angioedema Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore muscoloscheletrico ⁴		
Patologie renali ed urinarie			Ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Fatica Reazione al punto di iniezione Reazione al punto di infusione Infiammazione del punto di infusione Indurimento del punto di infusione	Brividi Piressia Edema ² Dolore ² Bruciore al sito di infusione Ecchimosi al sito di infusione		Flebiti al sito di infusione Vescicole al punto di infusione Formazione di vescicole ²

¹ Vertigini e diaforesi sono associate a ipotensione sintomatica.

² In associazione a reazioni al punto di iniezione ed infusione.

³ I beta-bloccanti come classe di farmaci possono causare psoriasi in alcune situazioni o peggiorarla.

⁴ Incluso dolore medioscapolare e costocondrite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Casi di massivo sovradosaggio accidentale sono sopravvenuti con soluzioni concentrate di Esmololo cloridrato Hikma.

Alcuni di questi sovradosaggi sono stati fatali mentre altri hanno causato invalidità permanente.

Dosi di attacco variabili da 625 mg a 2,5 g (12,5-50 mg/kg) sono state fatali.

Sintomi

In caso di sovradosaggio i seguenti sintomi possono verificarsi: grave ipotensione, bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca, shock cardiogenico, arresto cardiaco, broncospasmo, insufficienza respiratoria, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni, nausea, vomito, ipoglicemia e iperkaliemia.

Trattamento

A causa del suo breve tempo di eliminazione (emivita di circa 9 minuti), il primo passo nel trattamento della tossicità consiste nell'interruzione della somministrazione di Esmololo cloridrato Hikma. Il tempo necessario per la scomparsa dei sintomi a seguito di sovradosaggio dipenderà dalla quantità di Esmololo cloridrato Hikma somministrata.

Ciò può richiedere più dei 30 minuti osservati con l'interruzione di Brevibloc con dosi terapeutiche. Può essere necessaria la respirazione artificiale.

In base agli effetti clinici osservati, devono essere considerati anche i seguenti provvedimenti generali:

Bradicardia: somministrazione endovenosa di atropina o un altro farmaco anticolinergico.

Quando la bradicardia non può essere trattata sufficientemente può essere necessario un pacemaker.

Broncospasmo: Somministrazione nebulizzata di un beta-2-simpaticomimetico. Se questo non è sufficiente può essere considerata la somministrazione endovenosa di un beta-2-simpaticomimetico o aminofillina.

Ipotensione sintomatica: somministrazione endovenosa di liquidi e/o agenti pressori.

Depressione cardiovascolare o shock cardiaco: possono essere somministrati diuretici o simpaticomimetici. La dose di simpaticomimetici (a seconda dei sintomi: dobutamina, dopamina, noradrenalina, isoprenalina, ecc.) dipende dall'effetto terapeutico.

Nel caso sia necessario un ulteriore trattamento, i seguenti agenti possono essere somministrati per via endovenosa in base alla situazione clinica e al giudizio del medico curante:

- Atropina
- Agenti inotropici
- Ioni di calcio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti beta-bloccanti, selettivi, codice ATC: C07AB09

Esmololo cloridrato Hikma è un agente bloccante dei recettori adrenergici beta-selettivo (cardio selettivo). Alle dosi terapeutiche l'esmololo non ha significativa attività intrinseca simpaticomimetica (ISA) o attività stabilizzante la membrana.

Esmololo cloridrato, principio attivo di Esmololo cloridrato Hikma, è chimicamente correlato alla classe dei beta-bloccanti fenossipropanolaminici.

Le sue proprietà farmacologiche gli conferiscono rapidità d'azione, breve durata d'azione ed adattabilità delle dosi terapeutiche.

Dopo una dose d'attacco appropriata, la concentrazione plasmatica allo stato di equilibrio è ottenuta entro 5 minuti. Tuttavia l'effetto terapeutico è raggiunto prima che si ottenga una concentrazione plasmatica stabile. La velocità d'infusione può quindi essere regolata per ottenere l'effetto farmacologico desiderato.

Esmololo cloridrato Hikma ha il noto effetto emodinamico ed elettrofisiologico dei beta-bloccanti:

- Riduzione della frequenza cardiaca a riposo e sotto sforzo;
- Riduzione della frequenza cardiaca il cui aumento è indotto dall'isoprenalina;
- Aumento del tempo di recupero del nodo seno-atriale;
- Ritardo della conduttanza atrio-ventricolare;
- Prolungamento dell'intervallo atrio-ventricolare con il ritmo sinusale normale e durante la stimolazione dell'atrio senza ritardo nel tessuto His-Purkinje;
- Prolungamento dell'intervallo PQ, induzione del blocco AV di grado II;
- Prolungamento del periodo refrattario funzionale degli atri e dei ventricoli;
- Effetto inotropo negativo con diminuita frazione di eiezione;
- Riduzione della pressione sanguigna.

Popolazione pediatrica

Uno studio non controllato sulla farmacocinetica/efficacia è stato intrapreso su 26 pazienti dai 2 ai 16 anni con tachicardia sopraventricolare. Una dose d'attacco di 1000 microgrammi/kg di Esmololo cloridrato Hikma è stata somministrata seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg/minuto. La tachicardia sopraventricolare è terminata nel 65% dei pazienti entro 5 minuti dall'inizio della somministrazione dell'esmololo.

In uno studio di comparazione del dosaggio randomizzato ma non controllato, l'efficacia è stata valutata in 116 pazienti pediatrici in età compresa da 1 settimana a 7 anni con ipertensione a seguito della riparazione della coartazione dell'aorta. I pazienti hanno ricevuto un'infusione iniziale di 125 microgrammi/kg, o di 250 microgrammi/kg o di 500 microgrammi/kg, seguita da un'infusione continua di 125 microgrammi/kg, di 250 microgrammi/kg o di 500 microgrammi/kg rispettivamente. Nessuna significativa differenza è stata osservata nell'effetto ipotensivo tra i 3 gruppi di dosaggio. Il 54% dei pazienti totali ha richiesto un farmaco diverso da Esmololo cloridrato Hikma per raggiungere un controllo della pressione sanguigna soddisfacente. Non c'è stata nessuna differenza apparente tra i diversi gruppi di dosaggio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cinetica dell'esmololo è lineare negli adulti sani, la concentrazione di plasma è proporzionale alla dose. Se una dose d'attacco non è usata allora le concentrazioni plasmatiche allo stato di equilibrio sono raggiunte entro 30 minuti con dosi da 50 a 300 microgrammi/kg per minuto.

L'emivita di distribuzione è molto rapida, circa 2 minuti

Il volume di distribuzione è di 3,4 l/kg.

L'esmololo cloridrato è metabolizzato dalle esterasi in un metabolita acido (ASL-8123) e in metanolo per idrolisi del gruppo estereo delle esterasi dei globuli rossi.

Il metabolismo dell'esmololo cloridrato è indipendente dalla dose nell'intervallo da 50 a 300 microgrammi/kg/minuto.

Il 55% dell'esmololo cloridrato si lega alle proteine plasmatiche, mentre il metabolita acido si lega solo al 10%.

L'emivita di eliminazione è di circa 9 minuti dopo la somministrazione endovenosa.

La clearance totale è di 285 ml/kg/min. Essa non dipende dal flusso sanguigno epatico, né da alcun altro organo. L'esmololo cloridrato è escreto dai reni, parzialmente sotto forma immutata (meno del 2% della quantità somministrata) e parzialmente sotto forma di un metabolita acido che ha una debole azione betabloccante (meno dello 0,1% di esmololo). Il metabolita acido è escreto nelle urine ed ha un'emivita di circa 3,7 ore.

Popolazione pediatrica

Uno studio sulla farmacocinetica è stato intrapreso su 22 pazienti pediatrici dai 3 ai 16 anni. Ai pazienti è stata somministrata una dose d'attacco di 1000 microgrammi/kg di Esmololo cloridrato Hikma, seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg/minuto. La

clearance corporea totale media è stata di 119 ml/kg/minuto, il volume medio di distribuzione di 283 ml/kg e l'emivita di eliminazione media terminale di 6,9 minuti, ad indicare che la cinetica di Esmololo cloridrato Hikma nei bambini è simile a quella negli adulti. Tuttavia, è stata osservata una grande variabilità individuale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessun effetto teratogeno è stato osservato negli studi su animali. Nei conigli è stato osservato un effetto embriotossico (aumento nel riassorbimento fetale) che è stato probabilmente causato da Esmololo cloridrato Hikma. Questo effetto è stato osservato a dosi di almeno 10 volte superiori della dose terapeutica.

Nessuno studio è stato condotto sull'effetto di Esmololo cloridrato Hikma sulla fertilità e sugli effetti peri e postnatali.

Esmololo cloridrato Hikma non si è mostrato mutagenico in diversi sistemi di test in vitro ed in vivo. La sicurezza di Esmololo cloridrato Hikma non è stata esaminata in studi a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, sodio idrossido e/o acido cloridrico per l'aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o con soluzioni di sodio bicarbonato.

6.3 Periodo di validità

2 anni

La stabilità chimica e fisica del prodotto è stata dimostrata per 24 ore a 2°C – 8°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere maggiori di 24 ore a 2-8°C, a meno che l'apertura non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C.

Tenere il flaconcino nel confezionamento finale per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del prodotto, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 10 mldi vetro tipo I ambrato con un tappo in bromobutile.

Confezionamento: 10 flaconcini

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo

Evitare il contatto con alcali.

La soluzione deve essere visivamente controllata per particelle e scolorimento prima della somministrazione. Solo una soluzione limpida incolore o leggermente colorata deve essere utilizzata. Ogni prodotto medicinale non utilizzato o i materiali di scarto devono essere eliminati in accordo alle locali normative vigenti.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da M6, n°8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

044287011 - " 10mg/ML Soluzione Iniettabile " 10 Flaconcini In Vetro Da 10 ML

9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Data di prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. Data di revisione del testo