

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESMOBLOC 20 mg/ml I.V. infüzyon için çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Esmolol hidroklorür: 20 mg/mL (Her bir 100 mL'lik torba 2000 mg esmolol hidroklorür içerir).

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her bir torbasında yaklaşık 9,07 mmol (ya da 208,69 mg) sodyum içerir.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon Solüsyonu.

Berrak, renksiz ila açık sarı solüsyon.

Çözeltinin pH'sı 4,5 - 5,5 arası ve ozmolaritesi yaklaşık 300 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 mcg/kg 1 dk içinde), sonra 4 dk süreyle 50 mcg/kg/dk
2	Gerekliyse opsiyonel yükleme dozu, 4 dk süreyle 100 mcg/kg/dk
3	Gerekliyse opsiyonel yükleme dozu, 4 dk süreyle 150 mcg/kg/dk
4	Gerekliyse, doz 200 mcg/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 dozlama 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 ek 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 etkililiği ve güvenliliği henüz kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, ESMOBLOC'un pediyatrik popülasyonda kullanımı endike değildir (bölüm 4.1'e bakınız.). 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 vuruşdan 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 aşağıdaki 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 kullanımı 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 kullanımı 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 arttırarak 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).

Kalpteki 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 bağlı olarak infüzyon bölgesinde reaksiyonlar meydana gelmiştir. Bu reaksiyonlar arasında iritasyon ve enflamasyon bulunabildiği gibi özellikle ekstremitelerde ile ilişkili tromboflebit, 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 bağlı 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 klidasyon) 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 artırır. 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 açabileceği ve mevcut bir psöriyazis hastalığını ağırlaştırabileceği 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 kuşku olan hastalarda beta blokörlerle devam etmekte olan tedavinin aniden kesilmesi tiroid krizini hızlandırabilir ve bu tür hastalar yakından izlenmelidir.

Bu ürün torba başına 9,07 mmol (veya 208,69 mg) sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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 (bölüm 4.3'e bakınız).

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 (bölüm 4,4'e bakınız).

ESMOBLOC'un etkileri eşzamanlı uygulandığında beta-adrenerjik agonist aktiviteye sahip sempatomimetik 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 bir arada kullanımı ciddi periferik vazokonstriksiyon ve hipertansiyonla sonuçlanabilir.

ESMOBLOC ile varfarin arasında bir etkileşim olup olmadığını belirlemek için yapılan bir çalışmadaki veriler, ESMOBLOC ve varfarinin birlikte uygulanmasının, varfarinin plazma düzeylerini değiştirmediğini 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 hiçbiri değişmemiştir.

ESMOBLOC'un suksametyum klorür ve mivakuryum ile uyarılan nöromüsküler blokajın süresi üzerine etkisi cerrahi girişimde bulunan hastalarda incelenmiştir. ESMOBLOC, suksametyum klorür ile indüklenen nöromüsküler blokajın başlamasını etkilememektedir, ancak nöromüsküler blokajın süresinin 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 (bölüm 5.3'e bakınız). 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 fötal 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 / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki 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, baş ağrısı, 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 pektoris.

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: Tromboflebit²

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 psöriyazise ya da psöriyaziste 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 aşımalarının bazıları ölüme yol açarken, diğerleri kalıcı işlev kaybına neden olmuştur. Preparatın 625 mg – 2,5 g arasındaki bolus dozları (12,5 - 50 mg/kg) ölümlerle 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

ESMOBLOC bir beta selektif (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokaj ajanıdır. Terapötik dozlarda anlamlı bir intrensek sempatomimetik aktivite (ISA) ya da membran stabilizan etkinliği yoktur.

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

Farmakolojik özelliklerine bağlı olarak ESMOBLOC'un 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.

ESMOBLOC 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;
- Atriyovenriküler (AV) iletide gecikme;
- Atriyovenriküler (AV) aralığının normal sinüs ritmi ile ve His-Purkinje dokusunda gecikme olmadan atrium stimülasyonu sırasında uzama;
- PQ süresinde uzama, evre II atriyovenriküler 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 ESMOBLOC 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 güvenilirlik verileri

Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir. Tavşanlarda olasılıkla ESMOBLOC'un neden olduğu bir embriyotoksik etki gözlenmiştir (fetal rezorpsiyonda artış). Bu etki terapötik dozun en az 10 katı yüksek dozlarda gözlenmiştir.

Fertilite ve perinatal ve postnatal etkilerde ESMOBLOC'un etkisi üzerinde çalışma yapılmamıştır.

ESMOBLOC'un çeşitli *in vitro* ve *in vivo* test sistemlerinde mutajenik olmadığı belirlenmiştir. Uzun süreli çalışmalarda ESMOBLOC güvenilirliği 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

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle veya sodyum bikarbonat çözeltileriyle karıştırılmamalıdır. Alkali maddelerle temasından kaçınınız.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

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

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa kullanım öncesinde saklama süreleri ve koşulları kullanıcı sorumluluğundadır ve ürün kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda açılmadığı sürece normalde 2 ila 8°C'de 24 saatten uzun süre saklanmaz.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Çözeltinin saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum dış torba içinde 100 ml'lik PP torba. Ürünün setli ve setsiz olmak üzere iki formu bulunmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği“ ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma Talimatı

Kullanım öncesi çözelti kontrol edilmelidir.

Uygulama steril apirojen setlerle intravenöz yoldan (irigasyon solüsyonu olarak kullanılacaksa intraartiküler yoldan ya da doğrudan dökerek) yapılır.

Yalnızca berrak, partikülsüz ve ambalaj bütünlüğü bozulmamış ürünler kullanılmalıdır.

Uygulama seti ürüne iliştirildikten sonra uygulamaya en kısa sürede başlanmalıdır.

Torbadaki rezidüel havaya bağılı olarak meydana gelebilecek bir hava embolisini önlemek için, başka infüzyon sıvılarıyla seri bağılantı yapılmamalıdır.

Çözelti steril uygulama seti aracılığıyla aseptik teknik kullanılarak uygulanmalıdır.

Sisteme hava girmemesi için uygulama setinden, kullanım öncesi sıvı geçirilmelidir.

Ek ilaçlar, aseptik koşullarda bir iğne yardımı ile infüzyon öncesi ve sırasında katılabilir.

Oluşan son ürünün izotonisitesi parenteral uygulama yapılmadan önce belirlenmiş olmalıdır.

Hastaya uygulamadan önce eklenmiş ilacın çözeltiyle tümüyle karışmış olması gereklidir. Ek ilaç içeren çözeltiler, ilaç eklenmesinden hemen sonra kullanılmalıdır; daha sonra kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

Çözeltiye ek ilaç katılması ya da yanlış uygulama tekniğı, ürüne pirojen kontaminasyonuna bağılı ateş reaksiyonuna neden olabilir. Advers reaksiyon görülmesi durumunda infüzyona hemen son verilmelidir.

Açmak için:

1. Dış ambalajın sağlamlığını ve sızıntı olup olmadığını kontrol ediniz; ambalaj hasar gördüyse kullanmayınız.
2. Koruyucu dış ambalajı yırtarak açınız.
3. Koruyucu ambalaj içindeki torbanın sağlam olup olmadığını sıkarak kontrol ediniz.
4. Torba içindeki çözeltinin berraklığını ve içinde yabancı madde içermediğini kontrol ediniz.

Uygulama hazırlıkları:

1. Torbayı asınız.
2. Uygulama ucundaki koruyucu kapağı çıkarınız.
3. Uygulama setinin spaykını, uygulama ucuna sıkıca batırınız. Çözeltinin set içinden geçirilerek hastaya uygulanması için setin kullanım talimatına uyulmalıdır.

Ek ilaç ekleme:

Dikkat: Tüm parenteral çözeltilerde olduğu gibi, ürüne eklenecek tüm maddeler ürünle geçimli olmalıdır. Ürüne ekleme yapılacaksa, hastaya uygulamadan önce son karışımında geçimlik kontrol edilmelidir.

Uygulama öncesi ilaç ekleme

1. İlaç uygulama ucu dezenfekte edilir.
2. Eklenecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle ilaç uygulama ucundan uygulanır.

3. Çözelti ve içine eklenen ilaç iyice karıştırılır (Potasyum klorür gibi yoğun ilaçlarda torbanın uygulama çıkışına, yukarı pozisyondayken hafifçe vurularak karışması sağlanır).

Dikkat: İçine ek ilaç uygulanmış torbalar saklanmamalıdır.

Uygulama sırasında ilaç ekleme

1. Setin klempini kapatılır.
2. İlaç uygulama ucu dezenfekte edilir.
3. Eklenecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle ilaç uygulama ucundan uygulanır.
4. Çözelti askısından çıkarılır ve ters çevrilir. Bu pozisyondayken torbanın uygulama çıkışı ve enjeksiyon girişine hafifçe vurularak çözelti ve ek ilacın karışması sağlanır.
5. Torbayı eski konumuna getirerek klemp açılır ve uygulamaya devam edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Vakıflar OSB Mahallesi Sanayi Caddesi
No:22/1 Ergene/ TEKİRDAĞ
Tel : 0282 675 14 04
Faks : 0282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI:

2019/712

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 27.12.2019
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ