

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ESMOCARD 100 mg/10 ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 100 mg Esmololhydrochlorid.
1 ml wässriger Lösung enthält 10 mg Esmololhydrochlorid (10 mg/ml).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Esmololhydrochlorid wird für die Behandlung der supraventrikulären Tachykardie eingesetzt (außer bei Präexzitationssyndromen). Des weiteren perioperativ und postoperativ um die Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern und Vorhofflattern rasch unter Kontrolle zu bringen, sowie in allen anderen Situationen, welche eine kurzfristige Kontrolle der Kammerfrequenz durch ein schnell wirksames Arzneimittel erfordern. Esmololhydrochlorid ist ebenso bei Tachykardie und Hypertonie in der perioperativen Phase angezeigt sowie bei nicht-kompensatorischer Sinustachykardie, wenn der Arzt den beschleunigten Herzschlag für behandlungswürdig erachtet.

Esmololhydrochlorid ist nicht für den chronischen Gebrauch indiziert.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

ESMOCARD 100 mg/10 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche mit 10 ml ist eine klare Lösung zur direkten intravenösen Anwendung. Die Konzentration dieses Arzneimittels beträgt 10 mg/ml Esmololhydrochlorid.

Es gibt auch ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Ampulle mit einer Konzentration von 2500 mg/10 ml (250 mg/ml). Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung verdünnt werden.

SUPRAVENTRIKULÄRE TACHY-ARRHYTHMIE

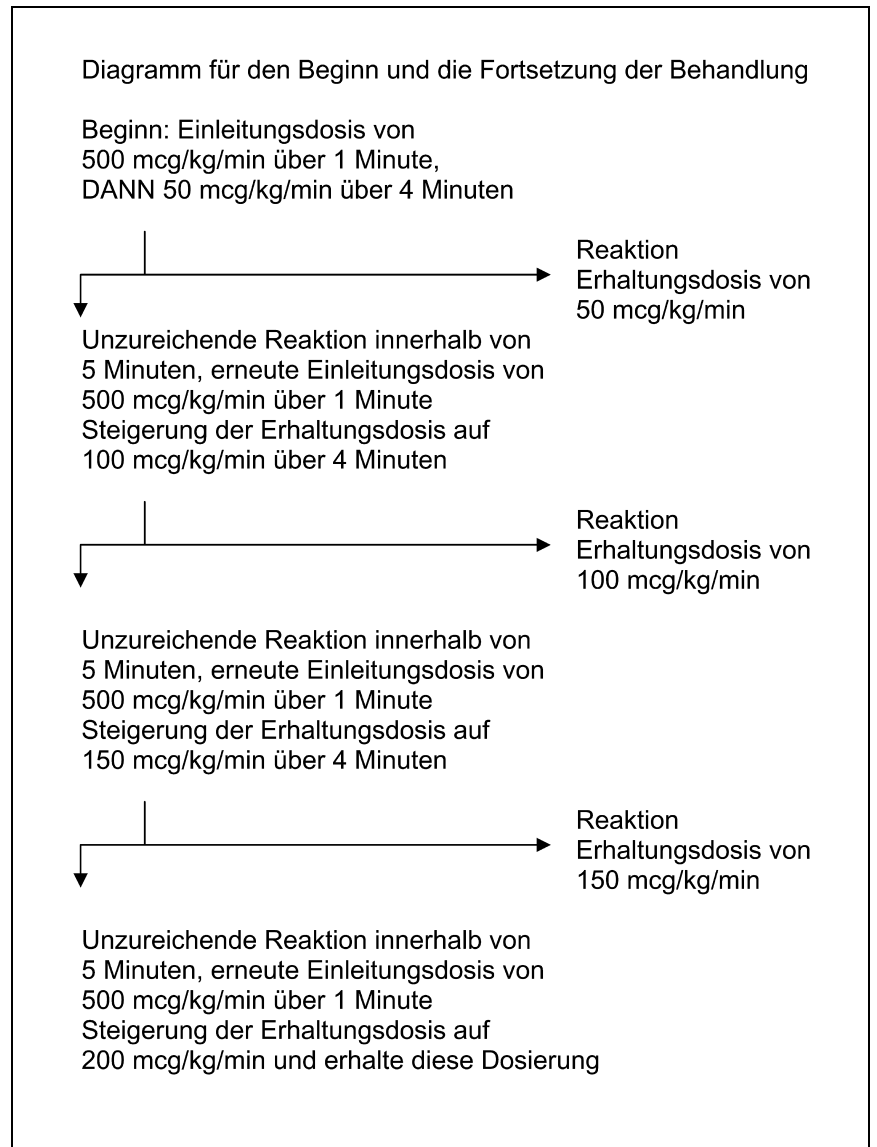
Die Dosierung von Esmolol muss individuell titriert werden. Es wird eine Einleitungsdosis empfohlen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis.

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

Siehe Abbildung 1

Sobald der gewünschte Blutdruck und die gewünschte Herzfrequenz erreicht sind, LASSEN SIE DIE EINLEITUNGSDOSIS AUS und reduzieren Sie die Inkrementdosis der Erhaltungsinfusion von 50 mcg/kg/min

Abbildung 1



auf 25 mcg/kg/min oder niedriger. Wenn notwendig, verlängern Sie das Zeitintervall zwischen den Titrationen von 5 auf 10 Minuten.

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

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

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

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

Siehe Tabellen auf Seite 2

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

PERIOPERATIVE TACHYKARDIE UND HYPERTONIE

Sollen Tachykardie und/oder Hypertonie perioperativ unter Kontrolle gebracht werden, empfiehlt sich das folgende Dosierungsschema:

- a) Ist im Rahmen der intraoperativen Behandlung während einer Narkose eine direkte Kontrolle notwendig, wird innerhalb von 15 bis 30 Sekunden eine Bolusinjektion von 80 mg gegeben, gefolgt von einer Infusion mit 150 mcg/kg/min. Die Infusionsrate kann nötigenfalls bis zu einem Maximum von 300 mcg/kg/min angepasst werden.

Umrechnungstabelle: **mcg/kg/min** → **ml/min** (Esmololhydrochlorid mit einer Konzentration von 10 mg/ml)

	500 mcg/ kg/min	50 mcg/ kg/min	100 mcg/ kg/min	150 mcg/ kg/min	200 mcg/ kg/min	250 mcg/ kg/min	300 mcg/ kg/min
	Nur 1 Minute						
kg	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min
40	2	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2
45	2,25	0,225	0,45	0,675	0,9	1,125	1,35
50	2,5	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5
55	2,75	0,275	0,55	0,825	1,1	1,375	1,65
60	3	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8
65	3,25	0,325	0,65	0,975	1,3	1,625	1,95
70	3,5	0,35	0,7	1,05	1,4	1,75	2,1
75	3,75	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
80	4	0,4	0,8	1,2	1,6	2	2,4
85	4,25	0,425	0,85	1,275	1,7	2,125	2,55
90	4,5	0,45	0,9	1,35	1,8	2,25	2,7
95	4,75	0,475	0,95	1,425	1,9	2,375	2,85
100	5	0,5	1	1,5	2	2,5	3
105	5,25	0,525	1,05	1,575	2,1	2,625	3,15
110	5,5	0,55	1,1	1,65	2,2	2,75	3,3
115	5,75	0,575	1,15	1,725	2,3	2,875	3,45
120	6	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6

Umrechnungstabelle: **mcg/kg/min** → **ml/h** (Esmololhydrochlorid mit einer Konzentration von 10 mg/ml)

	500 mcg/ kg/min	50 mcg/ kg/min	100 mcg/ kg/min	150 mcg/ kg/min	200 mcg/ kg/min	250 mcg/ kg/min	300 mcg/ kg/min
	Nur 1 Minute						
kg	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h	ml/h
40	120	12	24	36	48	60	72
45	135	13,5	27	40,5	54	67,5	81
50	150	15	30	45	60	75	90
55	165	16,5	33	49,5	66	82,5	99
60	180	18	36	54	72	90	108
65	195	19,5	39	58,5	78	97,5	117
70	210	21	42	63	84	105	126
75	225	22,5	45	67,5	90	112,5	135
80	240	24	48	72	96	120	144
85	255	25,5	51	76,5	102	127,5	153
90	270	27	54	81	108	135	162
95	285	28,5	57	85,5	114	142,5	171
100	300	30	60	90	120	150	180
105	315	31,5	63	94,5	126	157,5	189
110	330	33	66	99	132	165	198
115	345	34,5	69	103,5	138	172,5	207
120	360	36	72	108	144	180	216

b) Beim Erwachen aus der Narkose werden 500 mcg/kg/min über 4 Minuten gegeben, gefolgt von einer Infusion mit 300 mcg/kg/min.

c) In der postoperativen Phase, wenn Zeit für eine Titration bleibt: intravenöse Injektion eines Bolus von 500 mcg/kg/min über eine Minute am Beginn jedes Titrationsschrittes, um einen raschen Wirkungseintritt hervorzurufen. Verwenden

Sie Titrationsschritte von 50, 100, 150, 200, 250 und 300 mcg/kg/min über 4 Minuten, bis Sie den erwünschten therapeutischen Effekt erzielt haben.

Wechsel von der Esmololtherapie zu anderen Arzneimitteln

Sobald die Herzfrequenz entsprechend unter Kontrolle und ein stabiler klinischer Zustand erreicht sind, kann ein Wechsel zu

anderen Arzneimitteln erfolgen (Antiarrhythmika oder Kalziumantagonisten).

Wenn Esmolol durch andere Arzneimittel ersetzt wird, sollte der Arzt die Fachinformation dieses Arzneimittels genau studieren und die Dosierung von Esmolol folgendermaßen reduzieren:

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

Zusätzliche Dosierungsinformation:

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

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Zur Anwendung von Esmololhydrochlorid bei Kindern gibt es eine begrenzte Anzahl an Studien (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die verfügbaren Daten bestätigen nicht die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern, und aus diesem Grund wird eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

- schwere Bradykardie (weniger als 50 Schläge pro Minute)
- Sinusknotensyndrom; schwere Störung der AV-Knoten Überleitung (ohne Herzschrittmacher); AV-Block 2. oder 3. Grades
- kardiogener Schock
- schwere Hypotonie
- unkontrollierte Herzinsuffizienz
- unbehandeltes Phäochromocytom
- pulmonale Hypertonie
- akuter Asthmaanfall
- metabolische Acidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Bei Diabetikern oder im Fall einer Hypoglykämie sollte Esmololhydrochlorid mit Vorsicht angewendet werden: Die Schwere der Hypoglykämie ist geringer als jene, die bei der Anwendung von weniger kardioselektiven Beta-Blockern beobachtet wird. Beta-Blocker können die prodromalen Symptome einer Hypoglykämie, wie z. B. Tachykardie, maskieren.

Schwindel und Transpiration werden jedoch nicht beeinflusst.

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Hypotonie, die bei Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels rasch zurückgeht. Bei Patienten mit niedrigem systolischen Blutdruck ist bei der Einstellung der Dosis und während der Dauerinfusion besondere Vorsicht geboten.

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

Aufgrund des negativ dromotropen Effekts sollten Beta-Blocker nur mit großer Vorsicht Patienten mit AV-Block ersten Grades gegeben werden.

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

Beta-Blocker können auf Grund der Vaskonstriktion von Koronararterien durch die überschießende Alpha-Rezeptor-Aktivität die Zahl und Dauer von Angina-Pectoris-Anfällen bei Patienten mit Prinzmetal-Angina erhöhen. Nicht-selektive Beta-Blocker sollten deshalb für solche Patienten nicht verwendet werden und Beta-1-selektive Beta-Blocker nur unter äußerster Vorsicht.

Zur Kreislaufstabilisierung bei kongestiver Herzinsuffizienz ist die Stimulation des Sympathikus erforderlich. Eine Beta-Blockade bringt das potentielle Risiko mit sich, dass sich die Myokardkontraktilität verschlechtert und zu einer stärkeren Herzinsuffizienz führt. Ständige Depression des Myokards durch

Beta-Blocker über einen längeren Zeitraum kann in manchen Fällen zu Herzversagen führen. Beim ersten Symptom einer bevorstehenden Herzinsuffizienz sollte Esmolol abgesetzt werden. Obwohl schon das Absetzen auf Grund der kurzen Eliminationshalbwertszeit von Esmolol genügen mag, sollte man auch eine Spezialbehandlung in Betrachtung ziehen (siehe Abschnitt 4.9).

Die Anwendung von Esmolol zur Kontrolle der Kammerstätigkeit bei Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien sollte mit Vorsicht geschehen, wenn die Hämodynamik des Patienten beeinträchtigt ist oder der Patient andere Arzneimittel nimmt, welche einige oder alle der folgenden Funktionen beeinträchtigen: peripherer Widerstand, Myokardfüllung, Myokardkontraktilität oder Ausbreitung des Reizimpulses im Myokard. Trotz des raschen Wirkeintritts und Wirkendes von Esmolol sind mehrere Todesfälle in komplexen klinischen Stadien beobachtet worden, bei denen Esmolol vermutlich zur Kontrolle der Kammerfrequenz verwendet wurde.

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

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

Bei Patienten mit keuchender Atmung und Asthma in der Anamnese sollte Esmolol mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Vorgeschichte sollte die Behandlung mit Esmololhydrochlorid vorsichtig abgewogen werden, so wie auch bei jedem anderen Ereignis.

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

Beta-Blocker können eine Bradykardie hervorrufen. Sinkt die Pulsfrequenz in Ruhe auf weniger als 50–55 Schläge pro Minute und weist der Patient Symptome auf, die auf eine Bradykardie hindeuten, muss die Dosis reduziert werden. Beta-Blocker können sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen verstärken.

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

Es wurden auch lokale Reaktionen bei Infusionen mit einer Konzentration von 10 mg/ml beobachtet. Infusionen in kleinere Venen oder durch Schmetterlingsnadeln sollten daher vermieden werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Esmololhydrochlorid bei Kindern ist nicht bewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kalziumantagonisten wie Verapamil und in geringerem Ausmaß Diltiazem beeinflussen Kontraktilität und AV-Überleitung. Wie auch bei anderen Beta-Blockern wird bei Kombination von Esmolol mit Verapamil große Vorsicht bei Patienten mit beeinträchtigter Kammerfunktion empfohlen. Diese Kombination sollte nicht bei Patienten mit Leitungsstörungen angewendet werden, und Esmolol sollte erst 48 Stunden nach Absetzen von Verapamil verabreicht werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Esmolol mit Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid und Chinidin) wie auch mit Amiodaron kann die Zeit der AV-Überleitung erhöhen. Außerdem kann dies einen negativ-inotropen Effekt induzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Esmolol und Insulin oder oralen Antidiabetika kann den blutzuckersenkenden Effekt verstärken (vor allem durch nicht-selektive Beta-Blocker). Die Blockade von Beta-Rezeptoren kann die Anzeichen einer Hypoglykämie verhindern (Tachykardie).

Anästhetika

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten und Phenothiazinen sowie anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die hypotensive Wirkung verstärken. Die Dosierung von Esmocard sollte nach unten angepasst werden, um eine Hypotonie zu vermeiden.

Sympathomimetika können die Wirkung von Beta-Blockern antagonisieren.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin und Beta-Blockern erhöht das Risiko der „überschießenden“ Hypertonie. Wird Clonidin gleichzeitig mit nicht-selektiven Beta-Blockern wie Propranolol angewendet, sollte die Behandlung mit Clonidin nach Ende der Beta-Blocker Therapie noch einige Zeit fortgesetzt werden.

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

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

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

Bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen, wurde die Auswirkung von Esmocard auf die Wirkdauer der durch Suxamethonium induzierten neuromuskulären Blockade untersucht. Esmocard veränderte nicht den Wirkeintritt der neuromuskulären Blockade durch Suxamethoniumchlorid, aber die Wirkdauer des neuromuskulären Blocks wurde von 5 auf 8 Minuten verlängert.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Esmolol wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Über die Anwendung von Esmolol in der Schwangerschaft gibt es nur ungenügende

Daten, um mögliche schädliche Effekte zu ermitteln. Es gibt bis jetzt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern beim Menschen. Tierstudien haben einen schädlichen Effekt auf die Fortpflanzung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften sollte man aber berücksichtigen, dass sich im späteren Stadium der Schwangerschaft Nebenwirkungen auf Fötus und Neugeborenes ergeben können (besonders Hypoglykämie, Hypotonie und Bradykardie). Beta-Blocker reduzieren die Plazentadurchblutung. Wenn die Behandlung mit Esmolol als notwendig erachtet wird, sollten der uteroplazentare Blutfluss und das Wachstum des Fötus überwacht werden. Das Neugeborene sollte eingehend überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esmolol mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Die Anwendung von Esmolol in der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach Organklasse und Häufigkeit gelistet:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100 – <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000 – <1/100)
- Selten (≥1/10.000 – <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abzuschätzen)

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig: Parästhesien, Konzentrationschwäche, Schwindel¹, Schläfrigkeit, Kopfschmerz
- Gelegentlich: Krämpfe, Synkopen, Dysgeusie, Sprechstörungen

Herzkrankungen

- Gelegentlich: Bradykardie, AV-Block
- Sehr selten: Sinuspause, Asystolie

Augenerkrankungen

- Gelegentlich: Sehstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Gelegentlich: Bronchospasmus, Giemen, Dyspnoe, nasale Kongestion, Lungödem, auskultatorische Geräusche

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig: Nausea, Erbrechen
- Gelegentlich: Verdauungsstörungen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Gelegentlich: Harnverhalten

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Sehr häufig: Schwitzen
- Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (Entzündung und Gewebsverhärtung)
- Gelegentlich: Erythem², Hautverfärbungen²
- Sehr selten: lokale Hautnekrosen durch extravasale Verabreichung²
- Nicht bekannt: Psoriasis³

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Gelegentlich: Schmerzen am Bewegungsapparat

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Häufig: Anorexie

Gefäßerkrankungen

- Sehr häufig: Hypotonie
- Gelegentlich: periphere Ischämie, Blässe, Flush
- Sehr selten: Thrombophlebitis²

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufig: Schwäche, Müdigkeit, Reaktionen an der Infusionsstelle, Entzündungen an der Infusionsstelle, Verhärtung an der Infusionsstelle
- Gelegentlich: Schmerzen im Brustkorb, Ödem², Schmerzen², Brennen an der Einstichstelle, Fieber, Schüttelfrost

Psychiatrische Erkrankungen

- Häufig: Depressionen, Angst, Verwirrtheit, Agitiertheit
- Gelegentlich: Denkstörung

¹ Schwindel und Schwitzen sind symptomatisch für Hypotonie

² Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle

³ Beta-Blocker können in manchen Fällen Psoriasis verursachen oder verschlechtern

4.9 Überdosierung

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

Symptome

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

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

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

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

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

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

Falls eine weitere Behandlung notwendig ist, können die folgenden Arzneimittel i.v. gegeben werden:

- Atropin: 0,5–2 mg
- Inotrop wirksame Substanzen
- Kalziumionen

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Esmolol ist ein parenteral anzuwendender, kardioselektiver Beta-Blocker.

In therapeutischen Dosen hat Esmolol keine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) von Bedeutung und keine membranstabilisierenden (lokanästhetischen) Eigenschaften.

Esmolol entfaltet eine rasche und kurze Wirkung, wodurch die Dosis schnell angepasst werden kann:

- Nach Anwendung einer hohen Einleitungs-dosis wird innerhalb von 5 Minuten eine stabile Plasmakonzentration erreicht (ohne Einleitungs-dosis in 30 Minuten). Der therapeutische Effekt wird aber schneller erreicht als die stabile Plasmakonzentration. Die Infusionsrate kann danach angepasst werden, um den gewünschten therapeutischen Effekt aufrechtzuerhalten.

Esmololhydrochlorid bewirkt die bekannten hämodynamischen und elektrophysiologischen Effekte von Beta-Blockern:

- Verminderung der Herzfrequenz bei Ruhe und Belastung
- Abschwächung der Isoprenalin-induzierten Steigerung der Herzfrequenz
- Verlängerung der Sinusknoten-Erholungszeit
- Verzögerung der AV-Überleitung
- Verlängerung des AV-Intervalls während des normalen Sinusrhythmus und während Vorhofstimulierung ohne Verzögerung in den His-Purkinje-Fasern
- Verlängerung des PQ-Intervalls, Induktion eines AV-Blocks 2. Grades
- Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode von Vorhöfen und Herzkammern

- Negativ inotroper Effekt mit verminderter Auswurf-fraktion
- Verminderung des Blutdrucks

Anwendung bei Kindern

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Verteilungshalbwertszeit ist sehr kurz, ca. 2 Minuten.

Das Verteilungsvolumen liegt bei 3,4 l/kg.

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

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

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

Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Verabreichung ist etwa 9 Minuten.

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

Kinder

Eine Pharmakokinetikstudie mit 22 Kindern im Alter zwischen 3 und 16 Jahren wurde

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
 Essigsäure 99%
 Salzsäure 10% für die pH-Wert-Einstellung
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

ESMOCARD 100 mg/10 ml Injektionslösung **DARF NICHT** in Kombination mit Natriumcarbonat-Lösungen oder mit anderen Arzneimitteln verwendet werden, welche mit Esmololhydrochlorid chemisch inkompatibel sind (z.B. Furosemid, Diazepam und Thiopental).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Die geöffnete, gebrauchsfertige Zubereitung ist 24 Stunden lang bei 2–8 °C physikochemisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung direkt nach dem Öffnen verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Anwendung und die Bedingungen der Anwendung verantwortlich. Sofern die Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
 Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für die Lagerungsbedingungen der gebrauchsfertigen Zubereitung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 100 mg Esmololhydrochlorid (10 mg/ml). Die Durchstechflasche

**ESMOCARD 100 mg/10 ml
Injektionslösung**

besteht aus farblosem Glas mit einem Chlorobutyl-Gummi-Verschluss und enthält 10 ml Injektionslösung. Die Durchstechflaschen sind in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen pro Faltschachtel

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Die Lösung sollte vor der Anwendung optisch auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nur eine klare und farblose Lösung ist zu verwenden.

Nicht verwendete Lösung sowie alle Behälter sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

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

Mitvertrieb:
STRAGEN Pharma GmbH
Eupener Strasse 135 – 137
D-50933 Köln
Tel.: 0221-57 16 46 00
Fax: 0221-57 16 46 10
www.stragen.de

8. Zulassungsnummer

66409.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

13. März 2007

10. Stand der Information

Juli 2009

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin