

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESMOCARD 100 mg/10 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione iniettabile contiene 100 mg di esmololo cloridrato.

1 ml di soluzione acquosa contiene 10 mg di Esmololo cloridrato (10 mg/ml).

Eccipienti: questo medicinale contiene circa 0,34 mmol (o 7,88 mg) di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedi paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

La soluzione è pura ed incolore

La soluzione ha un pH compreso tra 4,5 e 5,5 e osmolarità di circa 140 mOsm/l.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esmocard 100 mg/10 ml è indicato per la tachicardia sopraventricolare (al di fuori delle sindromi di pre-eccitazione) e per il rapido controllo della frequenza ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale in circostanze perioperatorie, postoperatorie o di altro genere, dove si giudichi necessario il controllo a breve termine della frequenza ventricolare con un agente di breve durata d'azione.

Esmocard 100 mg/10 ml è anche indicato per tachicardia ed ipertensione che si manifestano durante il periodo perioperatorio e per la tachicardia sinusale non compensatoria laddove, secondo il giudizio del medico, la frequenza cardiaca accelerata richieda un intervento specifico.

Esmocard 100 mg/10 ml non è indicato nei bambini di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.2).

Esmocard 100 mg/10 ml non è indicato nei casi cronici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Esmocard 100 mg/10 ml soluzione iniettabile in flaconcino da 10 ml è una soluzione limpida pronta per l'uso endovenoso. La concentrazione di questo prodotto è di 10 mg/ml di esmololo cloridrato.

TACHIARITMIA SOPRAVENTRICOLARE

Si raccomanda di titolare individualmente il dosaggio di Esmocard 100 mg/10 ml. È necessario somministrare una dose iniziale, seguita da una dose di mantenimento.

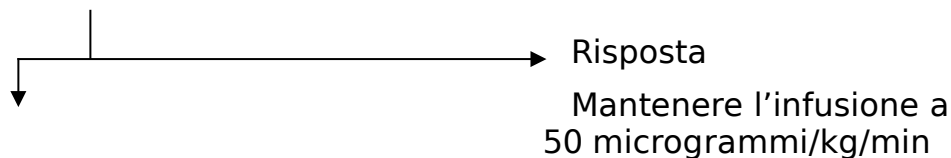
La dose efficace di Esmocard 100 mg/10 ml è compresa tra 50 e 200 microgrammi/kg/min, anche se sono state utilizzate dosi fino a 300 microgrammi/kg/min. In alcuni pazienti è risultato adeguato il dosaggio medio efficace di 25 microgrammi/kg/min.

Agenzia Italiana del Farmaco

Diagramma di flusso relativo al dosaggio iniziale e al dosaggio di mantenimento

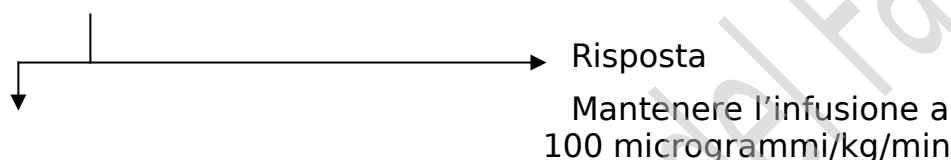
Infusione della dose di carico di

500 microgrammi/kg/min per 1 minuto,
SUCCESSIVAMENTE 50 microgrammi/kg/min per 4 minuti



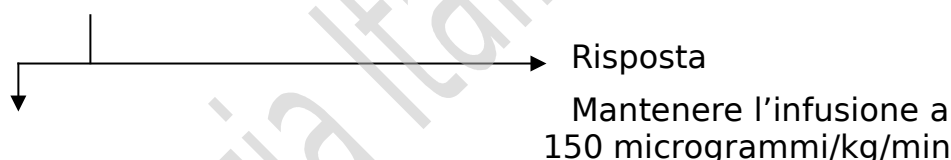
Risposta inadeguata entro 5 minuti
Ripetere 500 microgrammi/kg/min per 1 minuto

Aumentare l'infusione di mantenimento a 100 microgrammi/kg/min per 4 minuti



Risposta inadeguata entro 5 minuti
Ripetere 500 microgrammi/kg/min per 1 minuto

Aumentare l'infusione di mantenimento a 150 microgrammi/kg/min per 4 minuti



Risposta inadeguata
Ripetere 500 microgrammi/kg/min per 1 minuto
Aumentare l'infusione di mantenimento a 200 microgrammi/kg/min e mantenere questo dosaggio.

Mano a mano che ci si avvicina alla frequenza cardiaca desiderata o all'endpoint di sicurezza (ad es. pressione arteriosa ridotta), **SOSPENDERE** l'infusione di carico e **ridurre** la dose **incrementale** nell'infusione di mantenimento da 50 microgrammi/kg/min a 25 microgrammi/kg/min o meno. Se necessario, è possibile aumentare l'intervallo tra le fasi di titolazione da 5 a 10 minuti.

NB: Non è stato dimostrato che dosi di mantenimento superiori a 200 microgrammi/kg/min aumentino in maniera significativa i benefici, inoltre la sicurezza di dosi superiori a 300 microgrammi/kg/min non è stata studiata.

In caso di reazione avversa, è possibile ridurre il dosaggio di Esmocard 100 mg/10 ml oppure interromperne la somministrazione. Eventuali reazioni avverse di natura farmacologica dovrebbero risolversi entro 30 minuti.

Nel caso in cui si manifesti una reazione localizzata al sito di infusione, deve essere utilizzato un sito di infusione alternativo e bisogna procedere con cautela per evitare un eventuale stravasato.

La somministrazione di infusioni di Esmocard 100 mg/10 ml per più di 24 ore non è stata accuratamente valutata. Si raccomanda di utilizzare con cautela infusioni di durata superiore a 24 ore.

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella di conversione: **microgrammi/kg/min** → **ml/min** (esmololo diluito al dosaggio di 10 mg/ml)

	500 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	250 µg/kg/min	300 µg/kg/min
	1 solo minuto						
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

Tabella di conversione: **microgrammi/kg/min** → **ml/h** (esmololo diluito al dosaggio di 10 mg/ml)

	500 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	250 µg/kg/min	300 µg/kg/min
	1 solo minuto						
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

Non sono stati segnalati casi in cui l'improvvisa interruzione di Esmocard 100 mg/10 ml abbia provocato gli effetti di astinenza che sopravvengono abitualmente in caso di brusco arresto di un trattamento cronico a base di beta-bloccanti in pazienti coronaropatici (pazienti CAD). Si raccomanda tuttavia particolare cautela con questi pazienti in caso di interruzione improvvisa delle infusioni di Esmocard 100 mg/10 ml.

TACHICARDIA E IPERTENSIONE PERIOPERATORIE

Per la tachicardia e l'ipertensione che si verificano nella fase perioperatoria lo schema posologico può variare come segue:

- a) Per il trattamento intraoperatorio - durante l'anestesia, quando è necessario un controllo immediato, si somministra un'iniezione in bolo di 80 mg in 15-30 secondi, seguito da un'infusione di 150 microgrammi/kg/min. Titolare la velocità di infusione come richiesto fino a 300 microgrammi/kg/min.
- b) Al momento del risveglio dall'anestesia, somministrare un'infusione di 500 microgrammi/kg/min fino a 4 minuti seguita da un'infusione di 300 microgrammi/kg/min.
- c) In periodo postoperatorio, se c'è tempo per la titolazione, somministrare la dose di carico di 500 microgrammi/kg/min nell'arco di un minuto prima di ogni fase di titolazione, al fine di produrre una rapida comparsa dell'azione. Utilizzare le fasi di titolazione di 50, 100, 150, 200, 250 e 300 microgrammi/kg/min somministrate ogni quattro minuti, interrompendosi una volta raggiunto l'effetto terapeutico desiderato.

Sostituzione della terapia a base di Esmocard 100 mg/10 ml con farmaci alternativi

Dopo avere raggiunto un controllo adeguato della frequenza cardiaca e uno stato clinico stabile del paziente, è possibile passare alla somministrazione di farmaci alternativi (come antiaritmici o calcio-antagonisti).

Riduzione del dosaggio

Quando Esmocard 100 mg/10 ml viene sostituito con farmaci alternativi, il medico deve considerare attentamente le istruzioni del farmaco alternativo scelto e ridurre la posologia di Esmocard 100 mg/10 ml nel modo seguente:

- 1) Entro la prima ora successiva alla somministrazione della prima dose di farmaco alternativo, ridurre della metà (50%) la velocità di infusione di Esmocard 100 mg/10 ml

- 2) Dopo la somministrazione della seconda dose del farmaco alternativo, monitorare attentamente la risposta del paziente e, se nella prima ora è stato mantenuto un controllo soddisfacente, interrompere l'infusione di Esmocard 100 mg/10 ml.

Ulteriori informazioni sul dosaggio

Appena si raggiunge l'effetto terapeutico desiderato (ad es. pressione arteriosa ridotta), sospendere la dose di carico e ridurre l'infusione incrementale a 12,5-25 microgrammi/kg/min. Se lo si desidera, aumentare anche l'intervallo tra le fasi di titolazione da cinque a dieci minuti.

Quando la frequenza cardiaca, o la pressione arteriosa, si avvicina rapidamente o supera il limite di sicurezza si deve interrompere la somministrazione di Esmocard 100 mg/10 ml; successivamente iniziare di nuovo, senza somministrare un'infusione da carico, ad una dose inferiore dopo che la frequenza cardiaca, o la pressione arteriosa, è ritornata ad un livello accettabile.

Popolazioni speciali

Anziani

Gli anziani devono essere trattati con cautela, iniziando con un dosaggio più basso. Non sono stati condotti studi particolari negli anziani. Tuttavia, un'analisi dei dati relativi a 252 pazienti di età superiore a 65 anni non ha rivelato nessuna modifica degli effetti farmacodinamici rispetto ai risultati ottenuti su pazienti di età inferiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale, è necessario adottare particolare cautela quando si somministra Esmocard 100 mg/10 ml per infusione, poiché il metabolita acido di Esmocard 100 mg/10 ml viene eliminato attraverso i reni. L'eliminazione del metabolita acido si riduce in misura significativa in pazienti con patologia renale, con un incremento dell'emivita di eliminazione di circa dieci volte i livelli normali, unitamente a livelli di plasma sensibilmente elevati.

Pazienti con insufficienza epatica

In caso di insufficienza epatica, non sono necessarie precauzioni particolari per via del ruolo precipuo svolto dalle esterasi plasmatiche nel metabolismo di Esmocard 100 mg/10 ml.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Esmocard 100 mg/10 ml nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono ancora state stabilite. Pertanto, l'uso di Esmocard 100 mg/10 ml non è indicato nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.1).

I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 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 elencati al paragrafo 6.1;
- Grave bradicardia sinusale (inferiore a 50 battiti al minuto);
- Sindrome del “nodo del seno”; gravi disturbi nella conduzione del nodo atrio-ventricolare (senza pacemaker); blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado;
- Shock cardiogeno;
- Grave ipotensione;
- Insufficienza cardiaca scompensata;
- Somministrazione endovenosa concomitante o recente di verapamil. Esmocard 100 mg/10 ml non deve essere somministrato nelle 48 ore successive alla sospensione di verapamil (vedere paragrafo 4.5);
- Feocromocitoma non trattato;
- Ipertensione polmonare;
- Attacco asmatico acuto;
- Acidosi metabolica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Si raccomanda di monitorare continuamente la pressione sanguigna e l’ECG in tutti i pazienti trattati con Esmocard 100 mg/10 ml. In caso di ipotensione, la velocità di infusione deve essere ridotta oppure, se necessario, l’infusione deve essere sospesa.

L’uso di Esmocard 100 mg/10 ml 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 Esmocard 100 mg/10 ml, possono verificarsi reazioni gravi incluso perdita di coscienza, shock cardiogenico, arresto cardiaco. Diversi decessi sono stati segnalati in stati clinici complessi, in cui Esmocard 100 mg/10 ml è stato presumibilmente usato per controllare la frequenza ventricolare.

L’effetto indesiderato osservato con maggiore frequenza è l’ipotensione, che è correlata alla dose ma può verificarsi con qualsiasi dosaggio. L’ipotensione può essere grave. In caso di ipotensione, la velocità di infusione deve essere ridotta oppure, se necessario, l’infusione deve essere sospesa. L’ipotensione è solitamente reversibile (entro 30 minuti dall’interruzione della somministrazione di Esmocard 100 mg/10 ml). In alcuni casi possono essere necessari ulteriori interventi per ristabilire la pressione sanguigna. Nei pazienti con bassa pressione sistolica si raccomanda ulteriore cautela nella regolazione del dosaggio e durante l’infusione di mantenimento.

Si sono verificati bradicardia, compresa bradicardia grave, e arresto cardiaco con l'uso di Esmocard 100 mg/10 ml. Esmocard 100 mg/10 ml deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con basse frequenze cardiache prima del trattamento e solo quando i benefici potenziali sono considerati maggiori dei rischi.

Esmocard 100 mg/10 ml è controindicato nei pazienti con grave bradicardia sinusale pre-esistente (vedere paragrafo 4.3). Se la frequenza cardiaca scende al di sotto di 50-55 battiti al minuto a riposo e il paziente manifesta sintomi correlati alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta.

Si consiglia di portare a termine l'infusione in modo graduale per il rischio di tachicardia da rebound.

Si raccomanda di trattare i pazienti anziani con cautela, iniziando con un dosaggio inferiore, anche se di solito la tolleranza di questi pazienti è buona.

In caso di scompenso cardiaco congestizio è necessario eseguire la stimolazione simpatica per sostenere la funzione circolatoria. Il blocco dei recettori beta comporta il rischio potenziale di aumentare ulteriormente la depressione della contrattilità del miocardio e di peggiorare lo scompenso. La depressione continuata del miocardio con beta-bloccanti per un certo periodo di tempo può, in alcuni casi, portare a insufficienza cardiaca.

Si raccomanda di agire con cautela quando si usa Esmocard 100 mg/10 ml in pazienti con funzione cardiaca compromessa. Il trattamento con Esmocard 100 mg/10 ml deve essere interrotto ai primi segni o sintomi di insufficienza cardiaca imminente. Sebbene l'interruzione possa essere sufficiente a causa della breve emivita di eliminazione di Esmocard 100 mg/10 ml, si potrebbe anche considerare l'eventualità di ricorrere a un trattamento specifico (vedere paragrafo 4.9). Esmocard 100 mg/10 ml è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca compromessa (vedere paragrafo 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 con insufficienza cardiaca scompensata (vedere paragrafo 4.3).

Esmocard 100 mg/10 ml deve essere usato con cautela e solo dopo pre-trattamento con bloccanti degli alfa-recettori nei pazienti con feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3).

Usare cautela quando si usa Esmocard 100 mg/10 ml per trattare l'ipertensione a seguito di ipotermia indotta.

I pazienti con patologia broncospastica non dovrebbero, in linea generale, assumere beta-bloccanti. A causa della sua relativa selettività per i recettori β_1 e della sua titolabilità, Esmocard 100 mg/10 ml dovrebbe essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie broncospastiche. Tuttavia, poiché la selettività del β_1 non è assoluta, si raccomanda di titolare attentamente Esmocard 100 mg/10 ml per ottenere la dose efficace più bassa possibile. In caso di broncospasmo, l'infusione deve essere immediatamente sospesa e, se necessario, somministrato un β_2 -agonista.

Se il paziente già utilizza uno stimolante dei beta-2-recettori, può essere necessario riesaminare la dose di tale agente.

Esmocard 100 mg/10 ml deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di dispnea e asma.

Precauzioni

Esmocard 100 mg/10 ml deve essere usato con cautela nei diabetici o in caso di ipoglicemia sospetta o effettiva.

La gravità dell'ipoglicemia è inferiore a quella osservata con beta-bloccanti meno cardio-selettivi. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi prodromici di un'ipoglicemia come la tachicardia. Tuttavia, vertigini e sudorazione possono non essere influenzate. L'uso concomitante di beta-bloccanti e antidiabetici può aumentare l'effetto degli antidiabetici (abbassamento del livello di glucosio nel sangue) (vedere paragrafo 4.5).

L'infusione di concentrazioni di 20 mg/ml è stata associata a irritazione venosa significativa e tromboflebite sia negli animali che nell'uomo. Lo stravasamento di 20 mg/ml può determinare una grave reazione locale e possibile necrosi cutanea.

Sono state osservate reazioni locali a seguito di infusione della concentrazione di 10 mg/ml. Si raccomanda pertanto di evitare l'infusione in vene di piccole dimensioni oppure mediante un catetere a farfalla.

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina in pazienti con angina di Prinzmetal, a causa di una vasocostrizione coronarica mediata e non contrastata del recettore alfa. In questi pazienti beta-bloccanti non selettivi non devono essere usati e i bloccanti β_1 selettivi possono essere usati soltanto con estrema attenzione.

Nei pazienti ipovolemici Esmocard 100 mg/10 ml può attenuare la tachicardia riflessa e aumentare il rischio di collasso circolatorio. Pertanto Esmocard 100 mg/10 ml deve essere usato con cautela in questi pazienti.

In pazienti con disturbi a carico della circolazione periferica (malattia o sindrome di Raynaud, claudicazione intermittente), i beta-bloccanti devono essere usati con estrema cautela, poiché si potrebbe verificare un peggioramento di questi disturbi.

Alcuni beta-bloccanti, soprattutto quelli somministrati per via endovenosa, compreso Esmocard 100 mg/10 ml, sono stati associati ad aumenti dei livelli sierici di potassio e iperkaliemia. Il rischio è maggiore nei pazienti con fattori di rischio, come la compromissione renale, e in quelli in emodialisi.

I beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni, sia la gravità di reazioni anafilattiche. I pazienti che usano beta-bloccanti possono non rispondere alle normali dosi di epinefrina impiegate per trattare le reazioni anafilattiche o anafilattoidi (vedere paragrafo 4.5).

I beta-bloccanti sono stati associati allo sviluppo di psoriasi o eruzioni psoriasiformi e all'aggravamento della psoriasi. Ai pazienti con una storia personale o familiare di psoriasi i beta-bloccanti devono essere somministrati solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi previsti.

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

Impiego nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non è stata accertata la sicurezza e l'efficacia di Esmocard 100 mg/10 ml sui bambini.

Questo medicinale contiene circa 0,34 mmol (o 7,88 mg) di sodio per flaconcino. I pazienti che seguono una dieta iposodica devono tenerne conto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Usare sempre cautela nel caso in cui Esmocard 100 mg/10 ml venga usato con altri antipertensivi o altri farmaci che possono causare ipotensione o bradicardia: gli effetti di Esmocard 100 mg/10 ml possono essere intensificati o gli effetti indesiderati di ipotensione o bradicardia esacerbati.

I calcio-antagonisti come il verapamil e, in misura minore, il diltiazem esercitano un'influenza negativa sulla contrattilità e la conduzione atrioventricolare. Tale combinazione non dovrebbe essere impiegata in pazienti con turbe della conduzione e si raccomanda di non somministrare Esmocard 100 mg/10 ml entro 48 ore dall'interruzione del trattamento con verapamil (vedere paragrafo 4.3).

I calcio-antagonisti, come i derivati della diidropiridina (ad es., nifedipina) possono aumentare il rischio di ipotensione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca e in cura con un calcio-antagonista, il trattamento con beta-bloccanti può determinare insufficienza cardiaca. Si raccomanda pertanto l'attenta titolazione di Esmocard 100 mg/10 ml e un adeguato monitoraggio emodinamico.

L'impiego concomitante di Esmocard 100 mg/10 ml e farmaci antiaritmici di classe I (come ad esempio disopiramide e chinidina) e amiodarone può avere un effetto potenziante sul tempo di conduzione atriale e indurre un effetto inotropo negativo.

L'impiego concomitante di Esmocard 100 mg/10 ml e insulina oppure farmaci antidiabetici per via orale può intensificare l'effetto di riduzione dello zucchero nel sangue (in particolare i beta-bloccanti non selettivi). Il blocco beta-adrenergico può prevenire la comparsa di segni di ipoglicemia (tachicardia), ma altre manifestazioni quali vertigini e sudorazione possono non essere mascherate.

Anestetici: in situazioni in cui lo stato del volume plasmatico del paziente è incerto oppure vengono utilizzati in concomitanza farmaci antipertensivi, può verificarsi un'attenuazione della tachicardia di riflesso e un aumento del rischio di ipotensione.

Il blocco continuato dei recettori beta riduce il rischio di aritmia durante l'induzione e l'intubazione. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo un beta-bloccante in aggiunta a Esmocard 100 mg/10 ml. Gli effetti ipotensivi degli anestetici per inalazione possono essere incrementati in presenza di Esmocard 100 mg/10 ml. Se necessario, si può modificare il dosaggio di uno dei due agenti per mantenere l'effetto emodinamico desiderato.

La combinazione di Esmocard 100 mg/10 ml e bloccanti gangliari può potenziare l'effetto ipotensivo.

I FANS possono ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

Si deve adottare particolare cautela in caso di impiego concomitante di floctafenina o amisulpride e beta-bloccanti.

La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici (come l'imipramina e l'amitriptilina), barbiturici e fenotiazine (come la clorpromazina), nonché altri farmaci antipertensivi, può aumentare l'effetto di riduzione della pressione arteriosa. Si raccomanda di ridurre il dosaggio di Esmocard 100 mg/10 ml 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 non rispondere alle normali dosi di epinefrina usate per trattare le reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti di Esmocard 100 mg/10 ml possono essere contrastati, dalla somministrazione concomitante di farmaci simpaticomimetici che svolgono un'attività agonista beta-adrenergica. Può essere necessario regolare la dose di ciascun agente in base alla risposta del paziente, o considerare l'uso di un agente terapeutico alternativo.

Le sostanze che esauriscono la catecolamina, come ad es. la reserpina, possono avere un potenziamento di effetto se somministrate assieme ad agenti beta-bloccanti. I pazienti trattati contemporaneamente con una di queste sostanze ed Esmocard 100 mg/10 ml devono pertanto essere osservati attentamente per la presenza di un'eventuale ipotensione o di marcata bradicardia che, si manifestano con vertigini, sincope o ipotensione posturale.

L'uso di beta-bloccanti con moxonidina o agonisti dei recettori alfa-2 (come la clonidina) aumenta il rischio di crisi ipertensive da "rebound" dopo sospensione. Se la clonidina o la moxonidina sono usate in combinazione con un beta-bloccante ed entrambi i trattamenti devono essere interrotti, il beta-bloccante deve essere sospeso per primo e seguito, dopo alcuni giorni, dalla clonidina o dalla moxonidina.

L'uso di beta-bloccanti con derivati dell'ergot può avere come conseguenza una grave vasocostrizione periferica e ipertensione.

I dati ottenuti da uno studio di interazione tra Esmocard 100 mg/10 ml e il warfarin hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di Esmocard 100 mg/10 ml e warfarin non altera i livelli plasmatici di quest'ultimo. Le concentrazioni di Esmocard 100 mg/10 ml, tuttavia, sono inequivocabilmente maggiori se somministrato con warfarin.

Quando la digossina ed Esmocard 100 mg/10 ml sono stati somministrati contemporaneamente per via endovenosa a volontari sani, si è verificato in alcuni casi un aumento del 10-20% dei livelli ematici di digossina. L'associazione di glicosidi digitalici ed Esmocard 100 mg/10 ml può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. La digossina non ha influenzato la farmacocinetica di Esmocard 100 mg/10 ml.

Quando l'interazione tra morfina somministrata per via endovenosa ed Esmocard 100 mg/10 ml è stata studiata in soggetti normali, non sono stati osservati effetti sui livelli plasmatici della morfina. In presenza di morfina è invece stato osservato un aumento del 46% dei tassi plasmatici di Esmocard 100 mg/10 ml allo stato d'equilibrio, senza modificazione degli altri parametri farmacocinetici.

L'effetto di Esmocard 100 mg/10 ml sulla durata del blocco neuromuscolare indotto da suxametonio cloruro o da mivacurio è stato studiato in pazienti sottoposti a intervento chirurgico. Esmocard 100 mg/10 ml non ha influenzato l'insorgenza del blocco neuromuscolare indotto da suxametonio cloruro, ma la durata di tale blocco è stata prolungata, passando da 5 ad 8 minuti. Esmocard 100 mg/10 ml ha prolungato moderatamente la durata d'azione clinica (18,6%) e l'indice di recupero (6,7%) del mivacurio.

Sebbene le interazioni osservate in studi condotti con warfarin, digossina, morfina, suxametonio cloruro o mivacurio non siano clinicamente rilevanti, Esmocard 100 mg/10 ml deve essere titolato con cautela in pazienti trattati contemporaneamente con queste sostanze.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di esmololo cloridrato in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'esmololo cloridrato non è raccomandato durante la gravidanza.

Non sono disponibili dati sufficienti per determinare i possibili effetti nocivi dell'esmololo cloridrato durante la gravidanza. Al momento non vi sono indicazioni per un incremento del rischio di anomalie congenite nell'uomo. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. In base all'azione farmacologica, nell'ultimo trimestre di gravidanza si deve tenere conto di possibili effetti indesiderati sul feto e sul neonato (in particolare ipoglicemia, ipotensione e bradicardia).

Qualora il trattamento con esmololo cloridrato sia considerato necessario, si raccomanda di monitorare il flusso sanguigno uteroplacentale e la crescita fetale. Il neonato deve essere sottoposto ad accurato monitoraggio.

Allattamento

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

Non è noto se l'esmololo cloridrato/metaboliti siano secreti nel latte materno. Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativi agli effetti di esmololo cloridrato sulla fertilità.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

In caso di effetti indesiderati, è possibile ridurre la dose di Esmocard 100 mg/10 ml oppure interromperne la somministrazione.

La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi e transitori. L'effetto indesiderato più importante è stato l'ipotensione.

I seguenti effetti indesiderati sono riportati in base alla Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) MedDRA e in base alla loro frequenza.

Nota: La frequenza con cui si verificano gli eventi avversi è classificata come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per Sistemi Organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			Iperkaliemia Acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici		Depressione Ansia	Pensieri anormali		
Patologie del sistema nervoso		Capogiri ¹ Sonnolenza Cefalea Parestesia Alterazione dell'attenzione Stato confusionale Agitazione	Sincope Convulsioni Disturbo della parola		
Patologie dell'occhio			Compromissione della vista		
Patologie cardiache			Bradicardia Blocco atrioventricolare Aumento della pressione arteriosa polmonare Insufficienza cardiaca Extrasistole ventricolari Ritmo nodale Angina pectoris	Arresto sinusale Asistole	Ritmo idioventricolare accelerato Arteriospasm o coronarico Arresto cardiaco.
Patologie vascolari	Ipotensione		Ischemia periferica Pallor	Tromboflebite ²	

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
			e Rossore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Edema polmonare Broncospasmo Sibilo Congestione nasale Ronchi Rantoli		
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito	Disgeusia Dispepsia Stipsi Bocca secca Dolore addominale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Diaforesi ¹		Alterazione del colore della cute ² Eritema ²	Necrosi cutanea ² (causata da stravasamento)	Psoriasi ³ Angioedema Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore muscolo-scheletrico ⁴		
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Stanchezza Reazione nel sito di iniezione	Brividi Piressia Edema ² Dolore ² Bruciori nel sito di		Flebite nel sito di infusione Vescicole nel sito di infusione Eruzione

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
		ne Reazione nel sito di infusione Inflamazione nel sito di infusione Indurimento nel sito di infusione	infusione Ecchimosi nel sito di infusione Dolore toracico		cutanea con vescicole ²

¹Vertigini e diaforesi sono associate a ipotensione sintomatica. ²In associazione a Reazioni al sito di iniezione e infusione. ³I beta-bloccanti sono una classe di farmaci che, in certi casi, possono causare psoriasi o peggiorarla. ⁴ Compreso dolore interscapolare 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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Si sono verificati casi di massicci sovradosaggi accidentali con soluzioni concentrate di Esmocard, alcuni dei quali hanno avuto esito fatale, mentre altri hanno causato disabilità permanente. Dosi di carico comprese tra 625 mg e 2,5 g (12,5-50 mg/kg) sono risultate fatali.

Sintomi

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

Trattamento

A causa della breve emivita di eliminazione di Esmocard 100 mg/10 ml (circa 9 minuti), la prima misura da adottare nella gestione della tossicità deve essere l'interruzione della somministrazione del farmaco. Il tempo necessario per la scomparsa dei sintomi in seguito a sovradosaggio dipenderà dalla quantità di Esmocard 100 mg/10 ml somministrata. Questo potrà richiedere un tempo più lungo rispetto ai 30 minuti osservati in caso di interruzione del trattamento di Esmocard 100 mg/10 ml somministrato a dosi terapeutiche. Può essere necessaria la respirazione artificiale. In base agli effetti clinici osservati, si raccomanda anche di tenere conto delle seguenti misure generali:

Bradycardia: somministrazione endovenosa di atropina o di un altro agente anticolinergico. Qualora non sia possibile trattare la bradicardia in misura sufficiente, può essere necessario un pacemaker.

Broncospasmo: somministrazione di beta-2-simpatomimetici nebulizzati. Qualora ciò non fosse sufficiente, potrà essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di beta-2-simpatomimetici o di aminofillina.

Ipotensione sintomatica: somministrazione endovenosa di fluidi e/o farmaci vasopressori.

Depressione cardiovascolare o shock cardiogeno: somministrazione di diuretici o simpaticomimetici. La dose di simpaticomimetici (a seconda dei sintomi: dobutamina, dopamina, noradrenalina, isoprenalina, ecc.) dipenderà dall'effetto terapeutico.

Qualora sia necessario un ulteriore trattamento, sarà possibile somministrare per via endovenosa i seguenti farmaci in base alla situazione clinica e al giudizio del medico curante:

- atropina: 0,5-2 mg
- agenti inotropici
- ioni di calcio

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi

Codice ATC: C07AB09

L'esmololo cloridrato è un agente bloccante selettivo del recettore beta-adrenergico (cardioselettivo).

A dosi terapeutiche, l'esmololo cloridrato non ha significativa attività simpaticomimetica intrinseca (ISA) o attività stabilizzante di membrana.

L'esmololo cloridrato, il principio attivo di Esmocard 100 mg/10 ml, è chimicamente correlato alla classe dei beta bloccanti fenossi propanolaminici.

Sulla base delle proprietà farmacologiche, l'esmololo cloridrato agisce rapidamente e ha una breve durata d'azione in funzione di ciò è possibile adattare velocemente la dose.

Quando si usa una dose di carico adeguata, si ottengono livelli ematici allo stato di equilibrio in 5 minuti. Tuttavia, l'effetto terapeutico è raggiunto prima di ottenere una concentrazione plasmatica stabile. Per ottenere l'effetto farmacologico desiderato è poi possibile regolare la velocità di infusione.

L'esmololo cloridrato possiede il noto effetto emodinamico ed elettrofisiologico dei beta-bloccanti:

- Riduzione della frequenza cardiaca a riposo e durante l'esercizio fisico
- Riduzione dell'aumento della frequenza cardiaca causata dall'isoprenalina
- Aumento del tempo di recupero del nodo seno-atriale
- Ritardo della conduzione atrio-ventricolare
- Prolungamento dell'intervallo atrio-ventricolare con ritmo sinusale normale e durante la stimolazione atriale senza ritardo nel tessuto di His-Purkinje
- Prolungamento dell'intervallo PQ, induzione del blocco atrio-ventricolare di grado II
- Prolungamento del periodo refrattario funzionale di atri e ventricoli
- Effetto inotropo negativo con frazione d'eiezione diminuita
- Riduzione della pressione sanguigna

Bambini

È stato condotto uno studio farmacocinetico/di efficacia non controllato su 26 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 16 anni con tachicardia sopraventricolare (SVT). È stata somministrata una dose di carico di 1000 microgrammi/kg di esmololo cloridrato seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg/min. Si è osservata l'interruzione della tachicardia sopraventricolare nel 65% dei pazienti entro 5 minuti dall'inizio dell'assunzione di esmololo cloridrato.

In uno studio di dose-confronto randomizzato ma non controllato, si è valutata l'efficacia in 116 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 settimana e 7 anni affetti da ipertensione a seguito di riparazione di coartazione dell'aorta. I pazienti hanno ricevuto un'infusione iniziale di 125 microgrammi/kg, 250 microgrammi/kg o 500 microgrammi/kg, seguita da un'infusione continua rispettivamente di 125 microgrammi/kg /min, 250 microgrammi/kg /min o 500 microgrammi/kg /min. Non è stata osservata nessuna differenza significativa dell'effetto ipotensivo tra i 3 gruppi di dosaggio. Il 54% dei pazienti ha richiesto un medicinale diverso dall'esmololo cloridrato per raggiungere un controllo soddisfacente della pressione arteriosa. Non è emersa nessuna differenza a riguardo tra i diversi gruppi di dosaggio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cinetica dell'esmololo cloridrato è lineare negli adulti sani, la concentrazione plasmatica è proporzionale alla dose. Se non viene utilizzata una dose di carico, le concentrazioni ematiche allo stato d'equilibrio vengono raggiunte entro 30 minuti con dosaggi compresi tra 50 e 300 microgrammi/Kg al minuto.

L'emivita di distribuzione dell'esmololo cloridrato è estremamente rapida, intorno ai 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. Ciò avviene mediante idrolisi del gruppo estereo da parte delle esterasi nei globuli rossi.

Il metabolismo dell'esmololo cloridrato è indipendente dalla dose se questa è compresa tra 50 e 300 microgrammi/kg/minuto.

Il 55% dell'esmololo cloridrato si lega alle proteine plasmatiche rispetto al solo 10% del metabolita acido.

L'emivita di eliminazione a seguito di somministrazione endovenosa è di circa 9 minuti.

La clearance totale è di 285 ml/kg/minuto; ciò è indipendente dal flusso sanguigno epatico o di qualsiasi altro organo. L'esmololo cloridrato è escreto dai reni, in parte immodificato (meno del 2% della quantità somministrata), in parte sotto forma di metabolita acido con un'attività beta-bloccante debole (inferiore allo 0,1% dell'esmololo). Il metabolita acido è escreto nelle urine ed ha un'emivita di circa 3,7 ore.

Bambini

È stato condotto uno studio farmacocinetico su 22 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 16 anni. È stata somministrata una dose di carico di 1000 microgrammi/kg di esmololo cloridrato, seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg /min. La clearance totale media osservata è stata di 119 ml/kg/min, il volume medio di distribuzione 283 ml/kg e l'emivita di eliminazione media finale 6,9 min, dati che indicano che la cinetica dell'esmololo cloridrato nei bambini è simile a quella degli adulti. È tuttavia stata osservata un'ampia variabilità individuale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi condotti su animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno. È stato osservato un effetto embriotossico nel coniglio (incremento del riassorbimento fetale) probabilmente causato dall'esmololo cloridrato. Tale effetto è stato osservato a dosi almeno 10 volte superiori alla dose terapeutica. Non sono stati condotti studi sull'effetto dell'esmololo cloridrato sulla fertilità e sugli effetti peri- e postnatali. L'esmololo cloridrato si è dimostrato non mutagenico in numerosi sistemi di test in vitro e in vivo. Non sono stati condotti studi a lungo termine per accertare la sicurezza dell'esmololo cloridrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acetato di sodio triidrato

Acido acetico 99%

Acido cloridrico 10% (per il controllo del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

L'ESMOCARD 100 mg/10 ml soluzione iniettabile **NON DEVE** essere utilizzato in associazione con soluzioni di bicarbonato di sodio o con specialità farmaceutiche che siano incompatibili con l'esmololo cloridrato (come furosemide, diazepam e tiopental).

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

Il prodotto aperto è stabile dal punto di vista fisico-chimico per 24 ore a 2-8°C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che l'apertura non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il contenuto dalla luce. Per le istruzioni relative alla conservazione vedi paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 100 mg di esmololo cloridrato (10 mg/ml).

Il flaconcino è di vetro trasparente con tappo di gomma clorobutile e contiene 10 ml di soluzione iniettabile. Il flaconcino si trova all'interno di una scatola pieghevole.

Contenuto: 5 Flaconcini/scatola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è monouso. Evitare il contatto con gli alcali. La soluzione deve essere esaminata visivamente prima della somministrazione per individuare eventuali frammenti e colorazioni anomale. Utilizzare solo se pura e incolore.

La soluzione non utilizzata e i contenitori devono essere smaltiti secondo le norme locali di smaltimento dei rifiuti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

037869017 - "100 mg/10 ml soluzione iniettabile", 5 flaconcini in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n 820/2016 del 17/6/2016 GU n 156 del 6/7/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESMOCARD 2500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 50 ml contiene 2500 mg di esmololo cloridrato.

Ogni ml di concentrato ricostituito per soluzione per infusione contiene 50 mg di esmololo cloridrato (50 mg/ml).

Ogni ml di soluzione diluita per infusione contiene 10 mg di esmololo cloridrato (10 mg/ml).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

La polvere è di colore da bianco a biancastro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esmocard è indicato per la tachicardia sopraventricolare (al di fuori delle sindromi di pre-eccitazione) e per il rapido controllo della frequenza ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale in circostanze perioperatorie, postoperatorie o di altro genere, dove si giudichi necessario il controllo a breve termine della frequenza ventricolare con un agente di breve durata d'azione.

Esmocard è anche indicato per tachicardia ed ipertensione che si manifestano durante il periodo perioperatorio e per la tachicardia sinusale non compensatoria laddove, secondo il giudizio del medico, la frequenza cardiaca accelerata richieda un intervento specifico.

Esmocard non è indicato nei bambini fino a 18 anni (vedere paragrafo 4.2).

Esmocard non è indicato nei casi cronici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ESMOCARD 2500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATA SENZA RICOSTITUZIONE/DILUIZIONE.

La soluzione ricostituita/diluita per infusione deve essere usata subito dopo l'apertura (vedere i paragrafi 4.4 e 6).

La somministrazione di Esmocard ricostituito/diluito non in modo corretto può portare alla morte (vedere il paragrafo 4.4).

Posologia

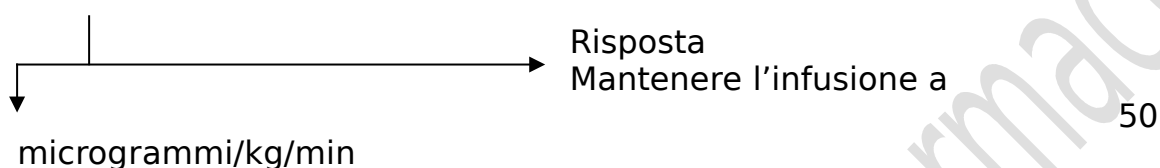
TACHIARITMIA SOPRAVENTRICOLARE

Il dosaggio di Esmocard deve essere individualmente titolato. È necessario somministrare una dose iniziale, seguita da una dose di mantenimento.

La dose efficace di Esmocard è compresa tra 50 e 200 microgrammi/kg/min, anche se sono state utilizzate dosi fino a 300 microgrammi/kg/min. In alcuni pazienti è risultato adeguato il dosaggio medio efficace di 25 microgrammi/kg/min. **Diagramma di flusso relativo al dosaggio iniziale e al dosaggio di mantenimento**

Infusione della dose di carico di

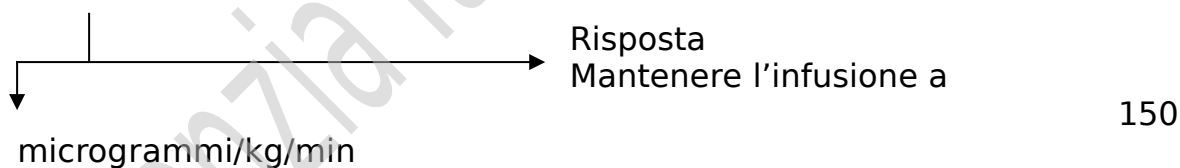
500 microgrammi/kg/min per 1 minuto,
SUCCESSIVAMENTE 50 microgrammi/kg/min per 4 minuti



Risposta inadeguata entro 5 minuti
Ripetere 500 microgrammi/kg/min per 1 minuto
Aumentare l'infusione di mantenimento a 100 microgrammi/kg/min per 4 minuti



Risposta inadeguata entro 5 minuti
Ripetere 500 microgrammi/kg/min per 1 minuto
Aumentare l'infusione di mantenimento a 150 microgrammi/kg/min per 4 minuti



Risposta inadeguata
Ripetere 500 microgrammi/kg/min per 1 minuto

Aumentare l'infusione di mantenimento a 200 microgrammi/kg/min e mantenere questo dosaggio.

Mano a mano che ci si avvicina alla frequenza cardiaca desiderata o all'endpoint di sicurezza (ad es. pressione arteriosa ridotta), **SOSPENDERE** l'infusione di carico e **ridurre** la dose **incrementale** nell'infusione di mantenimento da 50 microgrammi/kg/min a 25 microgrammi/kg/min o meno. Se necessario, è possibile aumentare l'intervallo tra le fasi di titolazione da 5 a 10 minuti.

NB: Non è stato dimostrato che dosi di mantenimento superiori a 200 microgrammi/kg/min aumentino in maniera significativa i benefici, inoltre la sicurezza di dosi superiori a 300 microgrammi/kg/min non è stata studiata.

In caso di reazione avversa, è possibile ridurre il dosaggio di Esmocard oppure interromperne la somministrazione. Eventuali reazioni avverse di natura farmacologica dovrebbero risolversi entro 30 minuti.

Nel caso in cui si manifesti una reazione localizzata al sito di infusione, deve essere utilizzato un sito di infusione alternativo e bisogna procedere con cautela per evitare un eventuale stravasamento.

La somministrazione di infusioni di Esmocard per più di 24 ore non è stata accuratamente valutata. Si raccomanda di utilizzare con cautela infusioni di durata superiore a 24 ore.

Non sono stati segnalati casi in cui l'improvvisa interruzione di Esmocard abbia provocato gli effetti di astinenza che sopravvengono abitualmente in caso di brusco arresto di un trattamento cronico a base di beta-bloccanti in pazienti con malattia coronarica (CAD). Si raccomanda tuttavia particolare cautela in pazienti con malattia coronarica in caso di interruzione improvvisa delle infusioni di Esmocard.

TACHICARDIA E IPERTENSIONE PERIOPERATORIE

Per la tachicardia e l'ipertensione che si verificano nella fase perioperatoria lo schema posologico può variare come segue:

- a) Per il trattamento intraoperatorio - durante l'anestesia, quando è necessario un controllo immediato, si somministra un'iniezione in bolo di 80 mg in 15-30 secondi, seguita da un'infusione di 150 microgrammi/kg/min. Titolare la velocità di infusione come richiesto fino a 300 microgrammi/kg/min.
- b) Al momento del risveglio dall'anestesia, si somministra un'infusione di 500 microgrammi/kg/min fino a 4 minuti seguita da un'infusione di 300 microgrammi/kg/min.
- c) In periodo postoperatorio, se è disponibile un periodo di tempo per la titolazione, si somministra la dose di carico di 500 microgrammi/kg/min nell'arco di un minuto prima di ogni fase di titolazione, al fine di produrre una rapida comparsa dell'azione. Utilizzare le fasi di titolazione di 50, 100, 150, 200, 250 e 300 microgrammi/kg/min somministrate ogni quattro minuti, interrompendosi una volta raggiunto l'effetto terapeutico desiderato.

Sostituzione della terapia a base di Esmocard con farmaci alternativi

Dopo avere raggiunto un controllo adeguato della frequenza cardiaca e uno stato clinico stabile del paziente, è possibile passare alla somministrazione di farmaci alternativi (come antiaritmici o calcio-antagonisti).

Riduzione del dosaggio

Quando Esmocard viene sostituito con farmaci alternativi, il medico deve considerare attentamente le istruzioni del farmaco alternativo scelto e ridurre il dosaggio di Esmocard nel modo seguente:

- 1) Entro la prima ora successiva alla somministrazione della prima dose di farmaco alternativo, ridurre della metà (50%) la velocità di infusione di Esmocard
- 1) Dopo la somministrazione della seconda dose del farmaco alternativo, monitorare attentamente la risposta del paziente e, se nella prima ora è stato mantenuto un controllo soddisfacente, interrompere l'infusione di Esmocard.

Ulteriori informazioni sul dosaggio

Appena si raggiunge l'effetto terapeutico desiderato (ad es. pressione arteriosa ridotta), si sospende la dose di carico e si riduce l'infusione incrementale a 12,5-25 microgrammi/kg/min. Se lo si desidera, si aumenta anche l'intervallo tra le fasi di titolazione da cinque a dieci minuti.

Quando la frequenza cardiaca, o la pressione arteriosa, si avvicina rapidamente o supera il limite di sicurezza si deve interrompere la somministrazione di Esmocard; successivamente si inizia di nuovo, senza somministrare un'infusione da carico, ad una dose inferiore dopo che la frequenza cardiaca, o la pressione arteriosa, è ritornata ad un livello accettabile.

Popolazioni speciali

Anziani

Gli anziani devono essere trattati con cautela, iniziando con un dosaggio più basso. Non sono stati condotti studi particolari negli anziani. Tuttavia, un'analisi dei dati relativi a 252 pazienti di età superiore a 65 anni non ha rivelato nessuna modifica degli effetti farmacodinamici rispetto ai risultati ottenuti su pazienti di età inferiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale è necessario adottare particolare cautela quando si somministra Esmocard per infusione, poiché il metabolita acido di Esmocard viene eliminato attraverso i reni.

L'eliminazione del metabolita acido si riduce in misura significativa in pazienti con patologia renale, con un incremento dell'emivita di eliminazione di circa dieci volte i livelli normali, unitamente a livelli di plasma sensibilmente elevati.

Pazienti con insufficienza epatica

In caso di insufficienza epatica, non sono necessarie precauzioni particolari per via del ruolo precipuo svolto dalle esterasi plasmatiche nel metabolismo di Esmocard.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Esmocard nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono ancora state stabilite. Pertanto, l'uso di Esmocard non è indicato nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.1).

I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma nessuna raccomandazione può essere fatta sulla posologia.

Modalità di somministrazione

La polvere deve essere ricostituita/diluita prima dell'uso. La polvere ricostituita/diluita può essere somministrata in due diverse concentrazioni in due diversi volumi:

1. La concentrazione standard è di 10 mg/ml, con un volume finale di 250 ml
2. In alcuni casi dove si ritiene necessario un minore volume, è possibile preparare una concentrazione più alta (50 mg/ml) diluendo la polvere in un volume finale di 50 ml e poi somministrarla con una POMPA DI PERFUSIONE/MOTORIZZATA- L'esperienza in ambito clinico con l'uso di questa maggiore concentrazione è limitata. Questa maggiore concentrazione deve essere infusa solo attraverso una grossa vena o un catetere centrale utilizzando una pompa di perfusione (vedere il paragrafo 4.4).

Vedere il paragrafo 6.6 per la modalità di preparazione.

TABELLE DI CONVERSIONE DELLA VELOCITA' DI INFUSIONE (microgrammi/kg/min → ml/min) per una soluzione per infusione **diluita (10 mg/ml)** somministrata tramite **INFUSIONE STANDARD**:

Tabella di conversione: microgrammo/kg/min → ml/min (esmololo diluito alla concentrazione di 10 mg/ml)

	500 µg/kg/m in	50 µg/kg/m in	100 µg/kg/m in	150 µg/kg/m in	200 µg/kg/m in	250 µg/kg/m in	300 µg/kg/m in
	Solo 1 minuto						
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

Tabella di conversione: microgrammo/kg/min → ml/ora (esmololo diluito alla concentrazione di 10 mg/ml)

	500 µg/kg/m in	50 µg/kg/m in	100 µg/kg/m in	150 µg/kg/m in	200 µg/kg/m in	250 µg/kg/m in	300 µg/kg/m in
	Solo 1 minuto						
kg	ml/ora	ml/ora	ml/ora	ml/ora	ml/ora	ml/ora	ml/ora
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

Agenzia Italiana del Farmaco

TABELLE DI CONVERSIONE DELLA VELOCITA' DI INFUSIONE
(microgrammi/kg/min → ml/min) per una soluzione per infusione
concentrata (50 mg/ml) somministrata con una **POMPA DI**
PERFUSIONE/MOTORIZZATA:

Tabella di conversione: microgrammo/kg/min → ml/min (esmololo diluito alla concentrazione di 50 mg/ml)

	500 µg/kg/m in	50 µg/kg/m in	100 µg/kg/m in	150 µg/kg/m in	200 µg/kg/m in	250 µg/kg/m in	300 µg/kg/m in
	Solo 1 minuto						
kg	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min
40	0,4	0,04	0,08	0,12	0,16	0,2	0,24
45	0,45	0,045	0,09	0,135	0,18	0,225	0,27
50	0,5	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3
55	0,55	0,055	0,11	0,165	0,22	0,275	0,33
60	0,6	0,06	0,12	0,18	0,24	0,3	0,36
65	0,65	0,065	0,13	0,195	0,26	0,325	0,39
70	0,7	0,07	0,14	0,21	0,28	0,35	0,42
75	0,75	0,075	0,15	0,225	0,3	0,375	0,45
80	0,8	0,08	0,16	0,24	0,32	0,4	0,48
85	0,85	0,085	0,17	0,255	0,34	0,425	0,51
90	0,9	0,09	0,18	0,27	0,36	0,45	0,54
95	0,95	0,095	0,19	0,285	0,38	0,475	0,57
100	1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
105	1,05	0,105	0,21	0,315	0,42	0,525	0,63
110	1,1	0,11	0,22	0,33	0,44	0,55	0,66
115	1,15	0,115	0,23	0,345	0,46	0,575	0,69
120	1,2	0,12	0,24	0,36	0,48	0,6	0,72

Tabella di conversione: microgrammo/kg/min → ml/ora (esmololo diluito alla concentrazione di 50 mg/ml)

	500 µg/kg/m in	50 µg/kg/m in	100 µg/kg/m in	150 µg/kg/m in	200 µg/kg/m in	250 µg/kg/m in	300 µg/kg/m in
	Solo 1 minuto						
kg	ml/ora	ml/ora	ml/ora	ml/ora	ml/ora	ml/ora	ml/ora
40	24	2,4	4,8	7,2	9,6	12	14,4
45	27	2,7	5,4	8,1	10,8	13,5	16,2
50	30	3	6	9	12	15	18
55	33	3,3	6,6	9,9	13,2	16,5	19,8
60	36	3,6	7,2	10,8	14,4	18	21,6
65	39	3,9	7,8	11,7	15,6	19,5	23,4
70	42	4,2	8,4	12,6	16,8	21	25,2
75	45	4,5	9	13,5	18	22,5	27

80	48	4,8	9,6	14,4	19,2	24	28,8
85	51	5,1	10,2	15,3	20,4	25,5	30,6
90	54	5,4	10,8	16,2	21,6	27	32,4
95	57	5,7	11,4	17,1	22,8	28,5	34,2
100	60	6	12	18	24	30	36
105	63	6,3	12,6	18,9	25,2	31,5	37,8
110	66	6,6	13,2	19,8	26,4	33	39,6
115	69	6,9	13,8	20,7	27,6	34,5	41,4
120	72	7,2	14,4	21,6	28,8	36	43,2

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo;
- Grave bradicardia sinusale (inferiore a 50 battiti al minuto);
- Sindrome del “nodo del seno”; gravi disturbi nella conduzione del nodo atrio-ventricolare (senza pacemaker); blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado;
- Shock cardiogeno;
- Grave ipotensione;
- Insufficienza cardiaca scompensata;
- Somministrazione endovenosa concomitante o recente di verapamil. Esmocard non deve essere somministrato nelle 48 ore successive alla sospensione di verapamil (vedere paragrafo 4.5);
- Feocromocitoma non trattato;
- Ipertensione polmonare;
- Attacco asmatico acuto;
- Acidosi metabolica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

ESMOCARD 2500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituito/diluito e utilizzato subito dopo l’apertura (vedere paragrafo 6).

Diluizioni non corrette di Esmocard possono determinare gravi sovradosaggi. Tali sovradosaggi possono causare la morte o la disabilità permanente del paziente (vedere paragrafo 4.9).

Si consiglia di portare a termine l’infusione in modo graduale per il rischio di tachicardia da rebound.

Si raccomanda di monitorare continuamente la pressione sanguigna e l’ECG in tutti i pazienti trattati con Esmocard. In caso di ipotensione, la velocità di infusione deve essere ridotta oppure, se necessario, l’infusione deve essere sospesa.

L'uso di Esmocard 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 Esmocard, possono verificarsi reazioni gravi incluso perdita di coscienza, shock cardiogenico, arresto cardiaco. Diversi decessi sono stati segnalati in stati clinici complessi, in cui Esmocard è stato presumibilmente usato per controllare la frequenza ventricolare.

L'effetto indesiderato osservato con maggiore frequenza è l'ipotensione, che è correlata alla dose ma può verificarsi con qualsiasi dosaggio. L'ipotensione può essere grave. In caso di ipotensione, la velocità di infusione deve essere ridotta oppure, se necessario, l'infusione deve essere sospesa. L'ipotensione è solitamente reversibile (entro 30 minuti dall'interruzione della somministrazione di Esmocard). In alcuni casi possono essere necessari ulteriori interventi per ristabilire la pressione sanguigna. Nei pazienti con bassa pressione sistolica si raccomanda ulteriore cautela nella regolazione del dosaggio e durante l'infusione di mantenimento.

Si sono verificati bradicardia, compresa bradicardia grave, e arresto cardiaco con l'uso di Esmocard. Esmocard deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con basse frequenze cardiache prima del trattamento e solo quando i benefici potenziali sono considerati maggiori dei rischi.

Esmocard è controindicato nei pazienti con grave bradicardia sinusale pre-esistente (vedere paragrafo 4.3). Se la frequenza cardiaca scende al di sotto di 50-55 battiti al minuto a riposo e il paziente manifesta sintomi correlati alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta.

Si raccomanda di trattare i pazienti anziani con cautela, iniziando con un dosaggio inferiore, anche se di solito la tolleranza di questi pazienti è buona.

In caso di scompenso cardiaco congestizio è necessario eseguire la stimolazione simpatica per sostenere la funzione circolatoria; il blocco dei recettori beta comporta il rischio potenziale di aumentare ulteriormente la depressione della contrattilità del miocardio e di peggiorare lo scompenso. La depressione continuata del miocardio con beta-bloccanti per un certo periodo di tempo può, in alcuni casi, portare a insufficienza cardiaca

Si raccomanda di agire con cautela quando si usa Esmocard in pazienti con funzione cardiaca compromessa. Il trattamento con Esmocard deve essere interrotto ai primi segni o sintomi di insufficienza cardiaca imminente. Sebbene l'interruzione possa essere sufficiente a causa della breve emivita di eliminazione di Esmocard, si potrebbe anche considerare l'eventualità di ricorrere a un trattamento specifico (vedere paragrafo 4.9). Esmocard è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca scompensata (vedere paragrafo 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 con altri disturbi della conduzione cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

Esmocard deve essere usato con cautela e solo dopo pre-trattamento con bloccanti degli alfa-recettori nei pazienti con feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3).

Usare cautela quando si usa Esmocard per trattare l'ipertensione a seguito di ipotermia indotta.

I pazienti con patologia broncospastica non devono, in linea generale, assumere beta-bloccanti. A causa della sua relativa selettività per i recettori β_1 e della sua titolabilità, Esmocard deve essere usato con cautela in pazienti con malattie broncospastiche. Tuttavia, poiché la selettività del β_1 non è assoluta, si raccomanda di titolare attentamente Esmocard per ottenere la dose efficace più bassa possibile. In caso di broncospasmo, l'infusione deve essere immediatamente sospesa e, se necessario, somministrato un β_2 -agonista.

Se il paziente già usa uno stimolante dei beta-2-recettori, può essere necessario riesaminare la dose di tale agente.

Esmocard deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di dispnea e asma.

Precauzioni

Esmocard deve essere usato con cautela nei diabetici o in caso di ipoglicemia sospetta o effettiva.

La gravità dell'ipoglicemia è inferiore a quella osservata con beta-bloccanti meno cardio-selettivi. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi prodromici di un'ipoglicemia come la tachicardia. Tuttavia, vertigini e sudorazione possono non essere influenzate. L'uso concomitante di beta-bloccanti e antidiabetici può aumentare l'effetto degli antidiabetici (abbassamento del livello di glucosio nel sangue) (vedere paragrafo 4.5).

L'infusione di concentrazioni di 20 mg/ml è stata associata a irritazione venosa significativa e tromboflebite sia negli animali che nell'uomo. Lo stravasamento di 20 mg/ml può determinare una grave reazione locale e possibile necrosi cutanea.

Sono state osservate reazioni locali a seguito di infusione di concentrazioni di 10 mg/ml. Si raccomanda pertanto di evitare l'infusione in vene di piccole dimensioni oppure mediante un catetere a farfalla. La somministrazione della soluzione da 50 mg/ml deve essere rigorosamente eseguita in una vena di grandi dimensioni o in un catetere centrale utilizzando esclusivamente una pompa di perfusione.

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina in pazienti con angina di Prinzmetal, a causa di una vasocostrizione coronarica mediata e non contrastata del recettore alfa. In questi pazienti beta-bloccanti non selettivi non devono essere usati e i bloccanti beta-1 selettivi possono essere usati soltanto con estrema attenzione.

Nei pazienti ipovolemici Esmocard può attenuare la tachicardia riflessa e aumentare il rischio di collasso circolatorio. Pertanto Esmocard deve essere usato con cautela in questi pazienti.

In pazienti con disturbi a carico della circolazione periferica (malattia o sindrome di Raynaud, claudicazione intermittente), i beta-bloccanti devono essere usati con estrema cautela, poiché si potrebbe verificare un peggioramento di questi disturbi.

Alcuni beta bloccanti, soprattutto quelli somministrati per via endovenosa, compreso Esmocard, sono stati associati ad aumenti dei livelli sierici di potassio e iperkaliemia. Il rischio è maggiore nei pazienti con fattori di rischio, come compromissione renale, e in quelli in emodialisi.

I beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni, sia la gravità di reazioni anafilattiche. I pazienti che usano beta-bloccanti possono non rispondere alle normali dosi di epinefrina impiegate per trattare le reazioni anafilattiche o anafilattoidi (vedere paragrafo 4.5).

I beta-bloccanti sono stati associati allo sviluppo di psoriasi o eruzioni psoriasiformi e all'aggravamento della psoriasi. Ai pazienti con una storia personale o familiare di psoriasi i beta-bloccanti devono essere somministrati solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi previsti.

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

Impiego nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non è stata accertata la sicurezza e l'efficacia di Esmocard sui bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Usare sempre cautela nel caso in cui Esmocard venga usato con altri antipertensivi o altri farmaci che possono causare ipotensione o bradicardia: gli effetti di Esmocard possono essere intensificati o gli effetti indesiderati di ipotensione o bradicardia esacerbati.

I calcio-antagonisti come il verapamil e, in misura minore, il diltiazem esercitano un'influenza negativa sulla contrattilità e la conduzione atrioventricolare. Tale combinazione non dovrebbe essere impiegata in pazienti con turbe della conduzione e si raccomanda di non somministrare Esmocard entro 48 ore dall'interruzione del trattamento con verapamil (vedere paragrafo 4.3).

I calcio-antagonisti, come i derivati della diidropiridina (ad es., nifedipina) possono aumentare il rischio di ipotensione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca e in cura con un calcio-antagonista, il trattamento con beta-bloccanti può determinare insufficienza cardiaca. Si raccomanda pertanto l'attenta titolazione di Esmocard e un adeguato monitoraggio emodinamico.

L'impiego concomitante di Esmocard e farmaci antiaritmici di classe I (come ad esempio disopiramide, chinidina) e amiodarone può avere un effetto potenziante sul tempo di conduzione atriale e indurre un effetto inotropo negativo.

L'impiego concomitante di Esmocard e insulina oppure farmaci antidiabetici per via orale può intensificare l'effetto di riduzione dello zucchero nel sangue (in particolare i beta-bloccanti non selettivi). Il blocco beta-adrenergico può prevenire la comparsa di segni di ipoglicemia (tachicardia), ma altre manifestazioni quali vertigini e sudorazione possono non essere mascherate.

Anestetici: in situazioni in cui lo stato del volume plasmatico del paziente è incerto oppure vengono utilizzati in concomitanza farmaci antipertensivi, può verificarsi un'attenuazione della tachicardia di riflesso e un aumento del rischio di ipotensione.

Il blocco continuato dei recettori beta riduce il rischio di aritmia durante l'induzione e l'intubazione. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo un beta-bloccante in aggiunta a Esmocard. Gli effetti ipotensivi degli anestetici per inalazione possono essere incrementati in presenza di Esmocard. Se necessario, si può modificare il dosaggio di uno dei due agenti per mantenere l'effetto emodinamico desiderato.

La combinazione di Esmocard e bloccanti gangliari può potenziare l'effetto ipotensivo.

I FANS possono ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

Si deve adottare particolare cautela in caso di impiego concomitante di floctafenina o amisulpride e beta-bloccanti.

La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici (come l'imipramina e l'amitriptilina), barbiturici e fenotiazine (come la clorpromazina), nonché altri farmaci antipertensivi, può aumentare l'effetto di riduzione della pressione arteriosa. Si raccomanda di ridurre il dosaggio di Esmocard 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 non rispondere alle normali dosi di epinefrina usate per trattare le reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti di Esmocard possono essere contrastati dalla somministrazione concomitante di farmaci simpaticomimetici che svolgono un'attività agonista beta-adrenergica. Può essere necessario regolare la dose di ciascun agente in base alla risposta del paziente, o considerare l'uso di un agente terapeutico alternativo.

Le sostanze che esauriscono la catecolamina, come ad es. la reserpina, possono avere un potenziamento di effetto se somministrate assieme ad agenti beta-bloccanti. I pazienti trattati contemporaneamente con una di queste sostanze ed Esmocard devono pertanto essere osservati attentamente per la presenza di un'eventuale ipotensione o di marcata bradicardia che, si manifestano con vertigini, sincope o ipotensione posturale.

L'uso di beta-bloccanti con moxonidina o agonisti dei recettori alfa-2 (come la clonidina) aumenta il rischio di crisi ipertensive da "rebound" dopo sospensione. Se la clonidina o la moxonidina sono usate in combinazione con una beta-bloccante ed entrambi i trattamenti devono essere interrotti, il beta-bloccante deve essere sospeso per primo e seguito, dopo alcuni giorni, dalla clonidina o dalla moxonidina.

L'uso di beta-bloccanti con derivati dell'ergot può avere come conseguenza una grave vasocostrizione periferica e ipertensione.

I dati ottenuti da uno studio di interazione tra Esmocard e il warfarin hanno dimostrato che la somministrazione concomitante del farmaco e warfarin non altera i livelli plasmatici di quest'ultimo. Le concentrazioni di Esmocard, tuttavia, sono inequivocabilmente maggiori se somministrato con warfarin.

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

Quando l'interazione tra morfina somministrata per via endovenosa ed Esmocard è stata studiata in soggetti normali, non sono stati osservati effetti sui livelli plasmatici della morfina. In presenza di morfina è invece stato osservato un aumento del 46% dei tassi plasmatici di Esmocard allo stato d'equilibrio, senza modificazione degli altri parametri farmacocinetici.

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

Sebbene le interazioni osservate in studi condotti con warfarin, digossina, morfina, suxametonio cloruro o mivacurio non siano clinicamente rilevanti, Esmocard deve essere titolato con cautela in pazienti trattati contemporaneamente con queste sostanze.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di esmololo cloridrato in gravidanza sono in numero limitato. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'esmololo cloridrato non è raccomandato durante la gravidanza.

Non sono disponibili dati sufficienti per determinare i possibili effetti nocivi dell'esmololo cloridrato durante la gravidanza. Al momento non vi sono indicazioni per un incremento del rischio di anomalie congenite nell'uomo. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. In base all'azione farmacologica, nell'ultimo trimestre di gravidanza si deve tenere conto di possibili effetti indesiderati sul feto e sul neonato (in particolare ipoglicemia, ipotensione e bradicardia).

Qualora il trattamento con esmololo cloridrato sia considerato necessario, si raccomanda di monitorare il flusso sanguigno uteroplacentale e la crescita fetale. Il neonato deve essere sottoposto ad accurato monitoraggio.

Allattamento

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

Non è noto se l'esmololo cloridrato/metaboliti siano secreti nel latte materno.

Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativi agli effetti di esmololo cloridrato sulla fertilità

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

In caso di effetti indesiderati, è possibile ridurre la dose di Esmocard oppure interrompere la somministrazione.

La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi e transitori. L'effetto indesiderato più importante è stato l'ipotensione.

I seguenti effetti indesiderati sono riportati in base alla Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) MedDRA e in base alla loro frequenza.

Nota: La frequenza con cui si verificano gli eventi avversi è classificata come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
Disturbi del metabolismo della nutrizione		Anoressia			Iperkaliemia Acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici		Depressione Ansia	Pensieri anormali		
Patologie del sistema nervoso		Capogiri ¹ Sonnolenza Cefalea Parestesia Alterazione dell'attenzione Stato confusionale Agitazione	Sincope Convulsioni Disturbo della parola		
Patologie dell'occhio			Compromissione della vista		
Patologie cardiache			Bradycardia Blocco atrioventricolare Aumento della pressione arteriosa polmonare Insufficienza cardiaca Extrasistole ventricolari Ritmo nodale Angina pectoris	Arresto sinusale Asistole	Ritmo idioventricolare accelerato Arteriospasm o coronarico Arresto cardiaco.
Patologie vascolari	Ipotensione		Ischemia periferica	Trombofilie ²	

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
			Pallor e Rossore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Edema polmonare Broncospasmo Sibilo Congestione nasale Ronchi Rantoli		
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito	Disgeusia Dispepsia Stipsi Bocca secca Dolore addominale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Diaforesi ¹		Alterazione del colore della cute ² Eritema ²	Necrosi cutanea ² (causata da stravaso)	Psoriasi ³ Angioedema Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore muscolo-schelettrico ⁴		
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria		

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Stanchezza Reazione nel sito di iniezione Reazione nel sito di infusione Infiammazione nel sito di infusione Indurimento nel sito di infusione	Brividi Piressia Edema ² Dolore ² Bruciori e nel sito di infusione Ecchimosi nel sito di infusione Dolore toracico		Flebite nel sito di infusione Vescicole nel sito di infusione Eruzione cutanea con vescicola ²

¹Vertigini e diaforesi sono associate a ipotensione sintomatica. ²In associazione a Reazioni al sito di iniezione e infusione.

³ I beta-bloccanti sono una classe di farmaci che, in certi casi, possono causare psoriasi o peggiorarla. ⁴ Compreso dolore interscapolare 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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Si sono verificati casi di massicci sovradosaggi accidentali con soluzioni concentrate di Esmocard, alcuni dei quali hanno avuto esito fatale, mentre altri hanno causato disabilità permanente. Dosi di carico comprese tra 625 mg e 2,5 g (12,5-50 mg/kg) sono risultate fatale.

Sintomi

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

Trattamento

A causa della breve emivita di eliminazione di ESMOCARD polvere per concentrato per soluzione per infusione (circa 9 minuti), la prima misura da adottare nella gestione della tossicità deve essere l'interruzione della somministrazione del farmaco. Il tempo necessario per la scomparsa dei sintomi in seguito a sovradosaggio dipenderà dalla quantità di Esmocard somministrata. Questo potrà richiedere un tempo più lungo rispetto ai 30 minuti osservati in caso di interruzione del trattamento di Esmocard somministrato a dosi terapeutiche. Può essere necessaria la respirazione artificiale. In base agli effetti clinici osservati, si raccomanda anche di tenere conto delle seguenti misure generali:

Bradicardia: somministrazione endovenosa di atropina o di un altro agente anticolinergico. Qualora non sia possibile trattare la bradicardia in misura sufficiente, può essere necessario un pacemaker.

Broncospasmo: somministrazione di beta-2-simpatomimetici nebulizzati. Qualora ciò non fosse sufficiente, potrà essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di beta-2-simpatomimetici o di aminofillina.

Ipotensione sintomatica: somministrazione endovenosa di fluidi e/o farmaci vasopressori.

Depressione cardiovascolare o shock cardiogeno: somministrazione di diuretici o simpaticomimetici.

La dose di simpaticomimetici (a seconda dei sintomi: dobutamina, dopamina, noradrenalina, isoprenalina, ecc.) dipenderà dall'effetto terapeutico.

Qualora sia necessario un ulteriore trattamento, sarà possibile somministrare per via endovenosa i seguenti farmaci in base alla situazione clinica e al giudizio del medico curante:

- atropina: 0,5-2 mg
- agenti inotropici
- ioni di calcio

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi

Codice ATC: C07AB09

L'esmololo cloridrato è un agente bloccante selettivo del recettore beta-adrenergico (cardioselettivo).

A dosi terapeutiche, l'esmololo cloridrato non ha significativa attività simpaticomimetica intrinseca (ISA) o attività stabilizzante di membrana.

L'esmololo cloridrato, il principio attivo di Esmocard, è chimicamente correlato alla classe dei beta bloccanti fenossi propanolaminici.

Sulla base delle proprietà farmacologiche, l'esmololo cloridrato agisce rapidamente, ha una breve durata d'azione e in funzione di ciò è possibile adattare velocemente la dose.

Quando si usa una dose di carico adeguata, si ottengono livelli ematici allo stato di equilibrio in 5 minuti. Tuttavia, l'effetto terapeutico è raggiunto prima di ottenere una concentrazione plasmatica stabile. Per ottenere l'effetto farmacologico desiderato è poi possibile regolare la velocità di infusione.

L'esmololo cloridrato possiede il noto effetto emodinamico ed elettrofisiologico dei beta-bloccanti:

- Riduzione della frequenza cardiaca a riposo e durante l'esercizio fisico
- Riduzione dell'aumento della frequenza cardiaca causata dall'isoprenalina
- Aumento del tempo di recupero del nodo seno-atriale
- Ritardo della conduzione atrio-ventricolare
- Prolungamento dell'intervallo atrio-ventricolare con ritmo sinusale normale e durante la stimolazione atriale senza ritardo nel tessuto di His-Purkinje
- Prolungamento dell'intervallo PQ, induzione del blocco atrio-ventricolare di grado II
- Prolungamento del periodo refrattario funzionale di atri e ventricoli
- Effetto inotropo negativo con frazione d'eiezione diminuita
- Riduzione della pressione sanguigna

Bambini

È stato condotto uno studio farmacocinetico/di efficacia non controllato su 26 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 16 anni con tachicardia sopraventricolare (SVT). È stata somministrata una dose di carico di 1000 microgrammi/kg di esmololo cloridrato seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg/min. Si è osservata l'interruzione della tachicardia sopraventricolare nel 65% dei pazienti entro 5 minuti dall'inizio dell'assunzione di esmololo cloridrato.

In uno studio di dose-confronto randomizzato ma non controllato, si è valutata l'efficacia in 116 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 settimana e 7 anni affetti da ipertensione a seguito di riparazione di coartazione dell'aorta. I pazienti hanno ricevuto un'infusione iniziale di 125 microgrammi/kg, 250 microgrammi/kg o 500 microgrammi/kg, seguita da un'infusione continua rispettivamente di 125 microgrammi/kg /min, 250 microgrammi/kg /min o 500 microgrammi/kg /min. Non è stata osservata nessuna differenza significativa dell'effetto ipotensivo tra i 3 gruppi di dosaggio. Il 54% dei pazienti ha richiesto un medicinale diverso dall'esmololo cloridrato per raggiungere un controllo soddisfacente della pressione arteriosa. Non è emersa nessuna differenza a riguardo tra i diversi gruppi di dosaggio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cinetica dell'esmololo cloridrato è lineare negli adulti sani, la concentrazione plasmatica è proporzionale alla dose. Se non viene utilizzata una dose di carico, le concentrazioni ematiche allo stato d'equilibrio vengono raggiunte entro 30 minuti con dosaggi compresi tra 50 e 300 microgrammi/Kg al minuto.

L'emivita di distribuzione dell'esmololo cloridrato è estremamente rapida, intorno ai 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. Ciò avviene mediante idrolisi del gruppo estereo da parte delle esterasi nei globuli rossi.

Il metabolismo dell'esmololo cloridrato è indipendente dalla dose se questa è compresa tra 50 e 300 microgrammi/kg/minuto.

Il 55% dell'esmololo cloridrato si lega alle proteine plasmatiche rispetto al solo 10% del metabolita acido.

L'emivita di eliminazione a seguito di somministrazione endovenosa è di circa 9 minuti.

La clearance totale è di 285 ml/kg/minuto; ciò è indipendente dal flusso sanguigno epatico o di qualsiasi altro organo. L'esmololo cloridrato è escreto dai reni, in parte immodificato (meno del 2% della quantità somministrata), in parte sotto forma di metabolita acido con un'attività beta-bloccante debole (inferiore allo 0,1% dell'esmololo). Il metabolita acido è escreto nelle urine ed ha un'emivita di circa 3,7 ore.

Bambini

È stato condotto uno studio farmacocinetico su 22 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 16 anni. È stata somministrata una dose di carico di 1000 microgrammi/kg di esmololo cloridrato, seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg /min. La clearance totale media osservata è stata di 119 ml/kg/min, il volume medio di distribuzione 283 ml/kg e l'emivita di eliminazione media finale 6,9 min, dati che indicano che la cinetica dell'esmololo cloridrato nei bambini è simile a quella degli adulti. È tuttavia stata osservata un'ampia variabilità individuale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi condotti su animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno. È stato osservato un effetto embriotossico nel coniglio (incremento del riassorbimento fetale) probabilmente causato dall'esmololo cloridrato. Tale effetto è stato osservato a dosi almeno 10 volte superiori alla dose terapeutica. Non sono stati condotti studi sull'effetto dell'esmololo cloridrato sulla fertilità e sugli effetti peri- e postnatali. L'esmololo cloridrato si è dimostrato non mutagenico in numerosi sistemi di test in vitro e in vivo. Non sono stati condotti studi a lungo termine per accertare la sicurezza dell'esmololo cloridrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

60 mesi

Le condizioni di conservazione d'uso sono alla temperatura di 25°C.

Il prodotto aperto, ricostituito e diluito è stabile dal punto di vista chimico-fisico per 24 ore a 25°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto va utilizzato subito dopo l'apertura e la diluizione. In caso contrario, l'utilizzatore è responsabile dell'uso e della somministrazione del medicinale. Normalmente, il periodo d'uso non è superiore a 24 ore alla temperatura di 2-8°C, a meno che l'apertura e la ricostituzione/diluizione non siano state effettuate in condizione asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione della soluzione ricostituita, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente e incolore da 50 ml, con tappo di gomma bromobutilica e sigillo a scatto, contenente 2500 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione. Il flaconcino è confezionato in una scatola esterna di cartone.

Dimensione della confezione: 1 flaconcino per scatola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esmocard 2500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO SENZA RICOSTITUZIONE/DILUIZIONE.

La polvere deve essere ricostituita/diluita prima dell'uso. La polvere ricostituita/diluita può essere somministrata in due diverse concentrazioni in due diversi volumi (vedere paragrafo 4.2):

1. La polvere può essere somministrata come soluzione diluita per infusione **(10 mg/ml)** con un volume di 250 ml mediante INFUSIONE STANDARD

OPPURE

2. La polvere può essere somministrata come soluzione concentrata per infusione **(50 mg/ml)** con una POMPA DI INFUSIONE. L'esperienza in ambito clinico con l'uso di questa maggiore concentrazione è limitata. Questa maggiore concentrazione deve essere infusa solo attraverso una grossa vena o un catetere centrale utilizzando una pompa di perfusione (vedere il paragrafo 4.4).

I. ISTRUZIONI PER L'USO per una soluzione per infusione diluita **(10 mg/ml)** somministrata attraverso infusione standard:

Presentazione	Volume di diluente da aggiungere	Concentrazione finale della soluzione ricostituita/ diluita	Volume finale della soluzione ricostituita/ diluita	Somministrazione
2500 mg di esmololo polvere	Fase 1 Ricostituire una fiala con 50ml di una delle soluzioni menzionate sotto. Fase 2 Diluire subito il contenuto ricostituito della fiala (50 ml) a 250 ml con una delle soluzioni menzionate in basso.	10 mg/ml	250 ml	Infusione standard con un volume di 250 ml

II. ISTRUZIONI PER L'USO per una soluzione per infusione **concentrata (50 mg/ml)** somministrata con una POMPA DI PERFUZIONE/MOTORIZZATA:

Presentazione	Volume diluente aggiungere	di da	Concentrazione finale della soluzione ricostituita	Volume finale della soluzione ricostituita	Somministrazione
2500 mg di esmololo polvere	Ricostituire una fiala con 50 ml di una delle soluzioni menzionate sotto. Nessuna ulteriore diluizione necessaria.		50 mg/ml	50 ml	Usare una pompa di perfusione/motorizzata che accetta siringhe con un volume di 50 ml

Soluzioni appropriate per la ricostituzione e la diluizione sono:

Soluzione di NaCl 9 mg/ml (0,9%)

Soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%)

Glucosio 50 mg/ml (5%) in soluzione di Ringer

Glucosio 50 mg/ml (5%) in soluzione di NaCl 9 mg/ml (0,9%)

Glucosio 50 mg/ml (5%) in soluzione di Ringer lattato

Soluzione di Ringer lattato

I diluenti per la soluzione per infusione finale sono comunemente utilizzati per liquidi somministrati per via endovenosa, in flaconi di vetro nonché in flaconi di PVC.

La polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro deve sciogliersi completamente dopo la ricostituzione. Mescolare delicatamente fino ad ottenere una soluzione trasparente.

Le soluzioni ricostituite devono essere esaminate visivamente per verificare la presenza di materiale particellare o eventuale alterazione del colore. Solo le soluzioni trasparenti e incolori devono essere usate.

Il prodotto aperto, ricostituito e diluito è stabile dal punto di vista chimico-fisico per 24 ore a 25°C. Dal punto di vista microbiologico, **il prodotto deve essere utilizzato immediatamente**. In caso contrario, l'utilizzatore è responsabile dell'uso e della somministrazione del medicinale. Normalmente, il periodo d'uso non è superiore a 24 ore alla temperatura di 2-8°C, a meno che l'apertura e la ricostituzione/diluizione non siano state effettuate in condizione asettiche controllate e validate.

La soluzione non utilizzata e i flaconcini devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

037869031 "2500mg polvere per concentrato per soluzione per infusione"
1 fiala in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n 820/2016 del 17/6/2016 GU n 156 del 6/7/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO