

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esmolol HCl Hikma 10 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 10 mg esmololhydrochloride, overeenkomend met 8,9 mg esmolol.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg esmololhydrochloride, overeenkomend met 89 mg esmolol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

De oplossing heeft een pH tussen 4,5 en 5,5 en de osmolaliteit van ongeveer 113 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Supraventriculaire tachycardie (behalve bij pre-excitatiesyndromen) of niet-compensatoire sinustachycardie

Esmolol HCl Hikma is geïndiceerd om de ventriculaire frequentie snel onder controle te krijgen bij patiënten met atriumfibrillatie of atriumflutter tijdens perioperatieve, postoperatieve of andere omstandigheden waar een kortdurende controle van de ventriculaire frequentie met een kortwerkend agens gewenst is.

Esmolol HCl Hikma is ook geïndiceerd voor niet-compensatoire sinustachycardie wanneer volgens het oordeel van de arts specifieke interventie bij een snelle hartfrequentie nodig is.

- Tachycardie en hypertensie die optreden tijdens de perioperatieve fase

De behandeling van tachycardie en hypertensie die optreden tijdens de inductie van anesthesie en tracheale intubatie, tijdens een operatie, bij het ontwaken uit narcose en in de postoperatieve periode, wanneer een dergelijke specifieke interventie als aangewezen wordt beschouwd door de arts.

Esmolol HCl Hikma is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.2).

Esmolol HCl Hikma is niet bedoeld voor toepassing in chronische settings.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Esmolol HCl Hikma is een gebruiksklare oplossing van 10 mg/ml die wordt aanbevolen voor intraveneuze toediening.

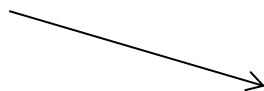
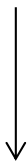
Deze toedieningsvorm wordt gebruikt om de juiste oplaaddosis of bolusdosis Esmolol HCl Hikma toe te dienen met een in de hand gehouden injectiespuit.

SUPRAVENTRICULAIRE TACHYARITMIE (behalve bij pre-excitatiesyndromen) OF NIETCOMPENSATOIRE SINUSTACHYCARDIE

Bij supraventriculaire tachyritmie moet de dosering van Esmolol HCl Hikma individueel getitreerd worden zoals aangegeven in onderstaand stroomschema.

Stroomschema voor de start en het onderhoud van de behandeling

Infusie van een oplaaddosis van 500 microgram/kg/ minuut gedurende 1 minuut, GEVOLGD door een onderhoudsinfusie van 50 microgram/kg/ minuut gedurende 4 minuten.

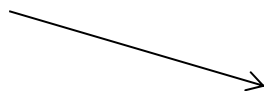


Respons

Handhaaf de infusie op 50 microgram/kg/ minuut.

Onvoldoende respons binnen 5 minuten

Herhaal de dosis van 500 microgram/kg/ minuut gedurende 1 minuut. Verhoog de onderhoudsinfusie naar 100 microgram/kg/ minuut gedurende 4 minuten.

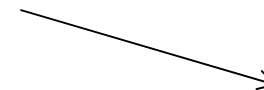


Respons

Handhaaf de infusie op 100 microgram/kg/ minuut.

Onvoldoende respons binnen 5 minuten

Herhaal de dosis van 500 microgram/kg/ minuut gedurende 1 minuut. Verhoog de onderhoudsinfusie naar 150 microgram/kg/ minuut gedurende 4 minuten.



Respons

Handhaaf de infusie op 150 microgram/kg/ minuut.

Ontoereikende respons

Herhaal de dosis van 500 microgram/kg/ minuut gedurende 1 minuut
Verhoog de onderhoudsinfusie naar 200 microgram/kg/ minuut en handhaaf dat niveau.

Oplaaddosis

Een aanpassing van de oplaaddosis kan noodzakelijk zijn afhankelijk van de hemodynamische respons (hartfrequentie, bloeddruk).

Onderhoudsdosis

Voor een continue en progressieve dosering, bedraagt een doeltreffende dosis tussen 50 tot 200 microgram/kg/ minuut. Doses van 25 microgram/kg/ minuut kunnen worden gebruikt.

Een aanpassing van de onderhoudsdosis kan noodzakelijk zijn afhankelijk van de gewenste hemodynamische respons.

De toediening van doses hoger dan 200 mcg/kg/min biedt weinig toegevoegd hartfrequentieverlagend effect, en het percentage bijwerkingen neemt toe.

De oplaaddosis en onderhoudsdoses van Esmolol HCl Hikma voor patiënten met verschillende gewichten vindt u in respectievelijk tabel 1 en 2.

Tabel 1
Hoeveelheid Esmolol HCl Hikma 10 mg/ml die benodigd is voor een INITIËLE OPLAADDOSIS van 500 microgram/kg/ minuut

		Gewicht van de patiënt (kg)							
		40	50	60	70	80	90	100	110
Volume (ml)	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

Tabel 2
Hoeveelheid Esmolol HCl Hikma 10 mg/ml die benodigd is voor ONDERHOUDSDOSES bij infusiesnelheden tussen 12,5 en 300 microgram/kg/ minuut

Gewicht van de patiënt (kg)	Toedieningssnelheid infusiedosis						
	12,5 mcg/kg/min	25 mcg/kg/min	50 mcg/kg/min	100 mcg/kg/min	150 mcg/kg/min	200 mcg/kg/min	300 mcg/kg/min
	Per uur toe te dienen hoeveelheid om de dosissnelheid te bereiken (ml/uur)						
40	3 ml/uur	6 ml/uur	12 ml/uur	24 ml/uur	36 ml/uur	48 ml/uur	72 ml/uur
50	3,75 ml/uur	7,5 ml/uur	15 ml/uur	30 ml/uur	45 ml/uur	60 ml/uur	90 ml/uur
60	4,5 ml/uur	9 ml/uur	18 ml/uur	36 ml/uur	54 ml/uur	72 ml/uur	108 ml/uur
70	5,25 ml/uur	10,5 ml/uur	21 ml/uur	42 ml/uur	63 ml/uur	84 ml/uur	126 ml/uur
80	6 ml/uur	12 ml/uur	24 ml/uur	48 ml/uur	72 ml/uur	96 ml/uur	144 ml/uur
90	6,75 ml/uur	13,5 ml/uur	27 ml/uur	54 ml/uur	81 ml/uur	108 ml/uur	162 ml/uur
100	7,5 ml/uur	15 ml/uur	30 ml/uur	60 ml/uur	90 ml/uur	120 ml/uur	180 ml/uur
110	8,25 ml/uur	16,5 ml/uur	33 ml/uur	66 ml/uur	99 ml/uur	132 ml/uur	198 ml/uur

120	9 ml/uur	18 ml/uur	36 ml/uur	72 ml/uur	108 ml/uur	144 ml/uur	216 ml/uur
-----	----------	-----------	-----------	-----------	------------	------------	------------

1 ml Esmolol HCl Hikma is gelijk aan 10 mg esmolol.

SLA de oplaaddosis OVER zodra de hartslagfrequentie of het veiligheidseindpunt (bijv. lagere bloeddruk) in de buurt van het gewenste niveau komt en verlaag de incrementele dosisstappen in de onderhoudsinfusie van 50 microgram/kg/ minuut naar 25 microgram/kg/ minuut of lager. Indien nodig mag het interval tussen de titratiestappen worden verhoogd van 5 naar 10 minuten.

Perioperatieve tachycardie en hypertensie

Voor perioperatieve tachycardie en hypertensie kan het doseringsschema als volgt variëren:

Voor intraoperatieve behandeling – tijdens anesthesie wanneer onmiddellijke controle vereist is

- Een bolusinjectie van 80 mg wordt toegediend gedurende 15 tot 30 seconden, gevolgd door een infusie van 150 microgram/kg/ minuut. Titreer de infusiesnelheid op tot 300 microgram/kg/ minuut naar behoefte. Het benodigde infusievolume voor patiënten met verschillende gewichten, vindt u in tabel 2.

Bij ontwaken uit de narcose

- Een infusie van 500 microgram/kg/ minuut wordt toegediend over 4 minuten, gevolgd door een infusie van 300 microgram/kg/ minuut. Het benodigde infusievolume voor patiënten met verschillende gewichten, vindt u in tabel 2.

Voor postoperatieve situaties wanneer er genoeg tijd is voor titratie

- Vóór elke titratiestap wordt een oplaaddosis van 500 microgram/kg/ minuut toegediend gedurende 1 minuut om een snel intredende werking te verkrijgen. Gebruik titratiestappen van 50, 100, 150, 200, 250 en 300 microgram/kg/ minuut toegediend gedurende 4 minuten en stop bij het gewenste therapeutische effect. Het benodigde infusievolume voor patiënten met verschillende gewichten, vindt u in tabel 2.

Aanbevolen maximumdoses:

- Voor een adequate controle van de bloeddruk kunnen echter hogere doses (250-300 mcg/kg/min) zijn vereist. De veiligheid van doseringen hoger dan 300 mcg/kg/min werd niet voldoende onderzocht.

Potentiële bijwerkingen waarop u bedacht moet zijn bij de toediening van Esmolol HCl Hikma:

In geval van een bijwerking kan de toediening van Esmolol HCl Hikma worden verminderd of gestaakt. Farmacologische bijwerkingen moeten binnen 30 minuten verdwijnen.

Als een lokale reactie op de infusieplaats optreedt, moet een andere infusieplaats worden gebruikt; voorzichtigheid is geboden om extravasatie te voorkomen.

De toediening van Esmolol HCl Hikma gedurende meer dan 24 uur is niet uitvoerig beoordeeld. Infusies langer dan 24 uur mogen uitsluitend met de nodige voorzichtigheid worden uitgevoerd.

Vanwege het risico op reboundtachycardie en -hypertensie wordt aanbevolen de infusie geleidelijk af te bouwen. Zoals bij alle bètablokkers kan het optreden van onthoudingseffecten niet worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer het gebruik van Esmolol HCl Hikma plotseling wordt gestaakt bij patiënten met coronair vaatlijden.

Vervanging van de behandeling met Esmolol HCl Hikma door andere geneesmiddelen

Zodra bij de patiënt een adequate controle van de hartslagfrequentie en een stabiele klinische toestand is bereikt, kan worden overgestapt op andere geneesmiddelen (zoals antiaritmica of calciumantagonisten).

Verlaging van de dosering:

Wanneer Esmolol HCl Hikma vervangen gaat worden door andere geneesmiddelen, moet de arts de aanwijzingen in de productbeschrijving van het geselecteerde andere geneesmiddel aandachtig bestuderen en de dosering van Esmolol HCl Hikma als volgt verlagen:

- de infusiesnelheid van Esmolol HCl Hikma moet binnen het eerste uur na de eerste dosis van het andere geneesmiddel met de helft (50%) worden verlaagd;
- monitor na toediening van de tweede dosis van het andere geneesmiddel de respons van de patiënt. Staak de infusie met Esmolol HCl Hikma als de controle tijdens het eerste uur voldoende gehandhaafd blijft.

Aanvullende informatie over de dosering

Sla de oplaaddosis over zodra het therapeutische effect of het veiligheidseindpunt (bijv. lagere bloeddruk) in de buurt van het gewenste niveau komt en verlaag de incrementele dosisstappen naar 12,5 microgram/kg/minuut tot 25 microgram/kg/minuut.

Ook mag, indien gewenst, het interval tussen de titratiestappen verhoogd worden van 5 naar 10 minuten.

Toediening van Esmolol HCl Hikma moet worden gestaakt wanneer de hartslagfrequentie of bloeddruk snel een veiligheidslimiet nadert of overschrijdt. Zodra de hartslagfrequentie of bloeddruk is teruggekeerd naar een aanvaardbaar niveau, mag de behandeling zonder oplaaddosis met een lagere dosis opnieuw worden gestart.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Ouderen moeten voorzichtig worden behandeld door te starten met een lagere dosering.

Er zijn geen specifieke onderzoeken bij ouderen uitgevoerd. Een analyse van gegevens van 252 patiënten ouder dan 65 jaar liet echter geen verschillen zien in farmacodynamische effecten vergeleken met gegevens van patiënten jonger dan 65 jaar.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden wanneer Esmolol HCl Hikma via infusie wordt toegediend, omdat de zure metaboliet van Esmolol HCl Hikma ongewijzigd via de nieren wordt uitgescheiden. De uitscheiding van de zure metaboliet is bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie aanzienlijk verminderd, waarbij de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer tienmaal zo lang is als normaal en plasmaconcentraties sterk verhoogd zijn.

Patiënten met leverinsufficiëntie

In geval van leverinsufficiëntie zijn geen bijzondere voorzorgsmaatregelen nodig omdat de esterasen in de rode bloedcellen de belangrijkste rol spelen bij de metabolisering van Esmolol HCl Hikma.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Esmolol HCl Hikma bij kinderen tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom is Esmolol HCl Hikma gecontra-indiceerd voor gebruik bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.1). De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of andere bètablokkers (kruisovergevoeligheid tussen bètablokkers is mogelijk);
- ernstige sinusbradycardie (minder dan 50 slagen per minuut);
- sicksinussyndroom; ernstige AV-nodale geleidingsstoornissen (zonder pacemaker); 2e- of 3e-graads AV-blok;
- cardiogene shock;
- ernstige hypotensie;
- decompensatio cordis;
- gelijktijdige of recente intraveneuze toediening van verapamil.
- Esmolol HCl Hikma mag niet worden toegediend binnen 48 uur na het staken van behandeling met verapamil (zie rubriek 4.5);
- onbehandeld feochromocytoom;
- pulmonale hypertensie;
- acute astma-aanval;
- metabole acidose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Aanbevolen wordt om bij alle patiënten die met Esmolol HCl Hikma worden behandeld, voortdurend de bloeddruk en het ecg te controleren.

Wanneer Esmolol HCl Hikma wordt gebruikt om de ventriculaire respons bij patiënten met supraventriculaire aritmie onder controle te krijgen, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verstoorde hemodynamiek of wanneer de patiënt andere geneesmiddelen gebruikt die een of meer van de volgende functies verminderen: perifere weerstand, myocardvulling, myocardcontractiliteit of voortplanting van de elektrische

impuls in het myocard. Ondanks de snel intredende en eindigende werking van Esmolol HCl Hikma, kunnen er ernstige reacties optreden, inclusief bewustzijnsverlies, cardiogene shock en hartstilstand. Er zijn verschillende gevallen van overlijden gemeld in complexe klinische situaties waarin Esmolol HCl Hikma vermoedelijk werd gebruikt om de ventrikelfrequentie onder controle te krijgen.

De meest waargenomen bijwerking is hypotensie, die dosisgerelateerd is maar bij elke dosis kan optreden. Deze bijwerking kan ernstig zijn. In het geval van een hypotensieve episode moet de infusiesnelheid worden verlaagd of, indien noodzakelijk, de behandeling worden gestaakt. Hypotensie is doorgaans reversibel (binnen 30 minuten na het staken van toediening van Esmolol HCl Hikma). In sommige gevallen kunnen aanvullende interventies nodig zijn om de bloeddruk te herstellen. Bij patiënten met een lage systolische bloeddruk is extra voorzichtigheid geboden bij aanpassing van de dosering en tijdens de onderhoudsinfusie.

Bij gebruik van Esmolol HCl Hikma hebben zich bradycardie, met inbegrip van ernstige bradycardie, en hartstilstand voorgedaan. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten die vóór de behandeling een lage hartslagfrequentie hadden en Esmolol HCl Hikma dient dan alleen te worden gebruikt wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico.

Esmolol HCl Hikma is gecontra-indiceerd bij patiënten met reeds bestaande ernstige sinusbradycardie (zie rubriek 4.3). Als de hartslag daalt tot minder dan 50–55 slagen per minuut in rust en de patiënt aan bradycardie gerelateerde verschijnselen heeft, moet de dosering worden verlaagd of de toediening worden gestaakt.

In geval van congestief hartfalen is sympathische stimulatie noodzakelijk ter ondersteuning van de circulatoire functie. Het potentiële risico van bètablokkade is dat de myocardcontractiliteit verder vermindert en hartfalen verergert. Aanhoudende onderdrukking van het myocard met bètablokkers gedurende een bepaalde periode kan in sommige gevallen leiden tot hartfalen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Esmolol HCl Hikma bij patiënten met een verminderde hartfunctie. Bij het eerste teken of verschijnsel van naderend hartfalen moet de behandeling met Esmolol HCl Hikma worden gestaakt. Hoewel het vanwege de korte eliminatiehalfwaardetijd van Esmolol HCl Hikma voldoende kan zijn om de behandeling te staken, kan ook een specifieke behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.9). Esmolol HCl Hikma is gecontra-indiceerd bij patiënten met gedecompenseerd hartfalen (zie rubriek 4.3).

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd is voorzichtigheid geboden bij het geven van bètablokkers aan patiënten met eerstegraadshartblok of andere hartgeleidingsstoornissen (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met feochromocytoom moet Esmolol HCl Hikma met voorzichtigheid worden gebruikt en alleen na voorafgaande behandeling met alfablokkers (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Esmolol HCl Hikma wordt gebruikt voor de behandeling van hypertensie na geïnduceerde hypothermie.

Patiënten met een bronchospastische aandoening mogen over het algemeen niet worden behandeld met bètablokkers.

Vanwege zijn relatieve bèta-1-selectiviteit en titreerbaarheid moet Esmolol HCl Hikma voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een bronchospastische aandoening. Aangezien bèta-1-selectiviteit niet absoluut is, moet Esmolol HCl Hikma echter voorzichtig worden getitreerd om de laagst mogelijke werkzame dosis te verkrijgen. In het geval van bronchospasme moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en indien nodig een bèta-2-agonist worden toegediend.

Als de patiënt al een bèta-2-agonist gebruikt, kan het nodig zijn de dosis hiervan opnieuw te beoordelen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een fluitende ademhaling of astma.

Voorzorgen

Bij patiënten met diabetes of in geval van een vermoede of feitelijke hypoglykemie moet Esmolol HCl Hikma voorzichtig worden toegepast. Bètablokkers kunnen de prodromale verschijnselen van hypoglykemie, zoals tachycardie, maskeren. Duizeligheid en transpireren worden mogelijk echter niet beïnvloed. Bij gelijktijdig gebruik van bètablokkers en antidiabetica kan de werking van de antidiabetica (verlaging van de bloedglucose) worden versterkt (zie rubriek 4.5).

Bij het gebruik van Esmolol HCl Hikma hebben zich zowel bij 10 mg/ml als bij 20 mg/ml reacties op de toedieningsplaats voorgedaan. Reacties waren onder meer irritatie en ontsteking op de infusieplaats, maar ook ernstiger reacties als tromboflebitis, necrose en blaarvorming, vooral in geval van extravasatie (zie rubriek 4.8). Infusie in kleine aders of via een vlinderkatheter moet worden vermeden. Als een lokale reactie op de infusieplaats optreedt, moet een andere infusieplaats worden gebruikt.

Bij patiënten met Prinzmetal angina pectoris kunnen bètablokkers het aantal en de duur van de angineuze aanvallen doen toenemen als gevolg van de ongehinderde, door de alfareceptor gemedieerde vasoconstrictie van de kransslagader. Niet-selectieve bètablokkers mogen bij deze patiënten niet worden gebruikt en bèta-1-selectieve blokkers alleen met de grootst mogelijke voorzichtigheid.

Bij hypovolemische patiënten kan Esmolol HCl Hikma reflaxtachycardie afzwakken en het risico van circulatoire collaps verhogen. Daarom moet Esmolol HCl Hikma bij deze patiënten voorzichtig worden toegediend.

Bij patiënten met perifere circulatiestoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, claudicatio intermittens) moeten bètablokkers met grote voorzichtigheid worden gebruikt omdat ze de stoornissen kunnen verergeren.

Een aantal bètablokkers, vooral intraveneus toegediende, zoals Esmolol HCl Hikma, zijn in verband gebracht met verhoogde kaliumspiegels in het bloed en hyperkaliëmie. Het risico is vooral verhoogd bij patiënten met risicofactoren als nierfunctiestoornis en bij hemodialysepatiënten.

Bètablokkers kunnen zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties doen toenemen. Patiënten die bètablokkers gebruiken, reageren mogelijk niet op de gebruikelijke doses adrenaline die worden gebruikt voor de behandeling van anafylactische of anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.5).

Bètablokkers zijn in verband gebracht met het optreden van psoriasis of psoriasiforme erupties en met exacerbatie van psoriasis. Patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van psoriasis mogen uitsluitend bètablokkers toegediend krijgen na zorgvuldige afweging van de verwachte voordelen en risico's.

Bètablokkers, zoals propranolol en metoprolol, kunnen bepaalde klinische tekenen van hyperthyroïdie maskeren (zoals tachycardie). Het plotseling staken van bestaande behandeling met bètablokkers bij patiënten met een (vermoed) risico op thyreotoxicose, kan leiden tot een thyreotoxische storm. Deze patiënten moeten dan ook nauwlettend worden gecontroleerd.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per injectieflacon, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is altijd geboden als Esmolol HCl Hikma wordt gebruikt in combinatie met andere antihypertensiva of andere geneesmiddelen die hypotensie of bradycardie kunnen veroorzaken: de effecten van Esmolol HCl Hikma kunnen worden versterkt of de bijwerkingen van hypotensie of bradycardie kunnen verergeren.

Calciumantagonisten als verapamil en, in mindere mate, diltiazem hebben een negatieve invloed op contractiliteit en AV-geleiding. Esmolol HCl Hikma mag niet met deze middelen worden gecombineerd bij patiënten met geleidingsstoornissen en Esmolol HCl Hikma mag niet worden toegediend binnen 48 uur nadat de behandeling met verapamil is gestaakt (zie rubriek 4.3).

Calciumantagonisten als dihydropyridinederivaten (bijv. nifedipine) kunnen het risico op hypotensie verhogen. Bij patiënten met hartinsufficiëntie die worden behandeld met een calciumantagonist, kan behandeling met bètablokkers leiden tot hartfalen. Zorgvuldige titratie van Esmolol HCl Hikma en passende hemodynamische monitoring worden aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van Esmolol HCl Hikma en klasse I-antiarritmica (zoals disopyramide of kinidine) en amiodaron kan het effect op de atriale geleidingstijd versterken en leiden tot een negatief inotrop effect.

Gelijktijdig gebruik van Esmolol HCl Hikma en insuline of orale antidiabetica kan het bloedglucoseverlagende effect versterken (vooral niet-selectieve bètablokkers). Een bèta-adrenerge blokkade kan het optreden van tekenen van hypoglykemie (tachycardie) voorkomen, maar andere manifestaties, zoals duizeligheid en zweten, worden mogelijk niet gemaskeerd.

Anesthetica: in situaties waarin de volumestatus van de patiënt onzeker is of tegelijkertijd antihypertensiva worden gebruikt, kan reflaxtachycardie worden afgezwakt en het risico

op hypotensie verhoogd. Voortzetting van bètablokkade verlaagt het risico op hartritmestoornissen tijdens inductie en intubatie. De anesthesist moet worden geïnformeerd wanneer de patiënt naast Esmolol HCl Hikma ook een bètablokker gebruikt. De hypotensieve effecten van inhalatieanesthetica kunnen worden versterkt bij gebruik van Esmolol HCl Hikma. De dosering van een van beide middelen kan naar behoefte worden aangepast om de gewenste hemodynamiek te handhaven.

De combinatie van Esmolol HCl Hikma en ganglionblokkers kan het hypotensieve effect versterken.

NSAID's kunnen de hypotensieve effecten van bètablokkers verminderen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van floctafenine of amisulpride en bètablokkers.

Gelijktijdige toediening van tricyclische antidepressiva (zoals imipramine en amitriptyline), barbituraten of fenothiazinen (zoals chloorpromazine), evenals andere antipsychotica (zoals clozapine) kan het bloeddrukverlagende effect versterken. De dosering van Esmolol HCl Hikma moet naar beneden worden aangepast om onverwachte hypotensie te voorkomen.

Patiënten met een risico op anafylactische reacties kunnen bij gebruik van bètablokkers sterker reageren op blootstelling aan allergenen (onbedoeld, diagnostisch of therapeutisch). Patiënten die bètablokkers gebruiken, reageren mogelijk niet op de gebruikelijke doses adrenaline die worden gebruikt voor de behandeling van anafylactische reacties (zie rubriek 4.4).

Bij gelijktijdige toediening kan de werking van Esmolol HCl Hikma worden geneutraliseerd door sympathicomimetica met een agonerend effect op bèta-adrenerge receptoren. Het kan nodig zijn om afhankelijk van de reactie van de patiënt de dosis van een van beide middelen aan te passen of het gebruik van andere therapeutische middelen te overwegen.

Middelen voor catecholaminedepletie, zoals reserpine, kunnen een additief effect hebben bij toediening in combinatie met bètablokkers. Daarom moeten patiënten die gelijktijdig worden behandeld met Esmolol HCl Hikma en een middel voor catecholaminedepletie, nauwlettend worden gemonitord op aanwijzingen van hypotensie of duidelijke bradycardie, die kunnen leiden tot vertigo, syncope of orthostatische hypotensie.

Het gebruik van bètablokkers samen met moxonidine of alfa-2-agonisten (zoals clonidine) verhoogt het risico op reboundhypertensie door onthouding. Als clonidine of moxonidine wordt gebruikt in combinatie met een bètablokker en beide behandelingen moeten worden stopgezet, moet eerst de bètablokker worden gestaakt en na een paar dagen clonidine of moxonidine.

Het gelijktijdige gebruik van bètablokkers en ergotderivaten kan leiden tot ernstige perifere vasoconstrictie en hypertensie.

Uit gegevens van een onderzoek naar de interactie tussen Esmolol HCl Hikma en warfarine blijkt dat gelijktijdige toediening van deze twee middelen geen effect heeft op

de plasmaspiegels van warfarine. De spiegels van Esmolol HCl Hikma waren echter dubieus hoger bij gelijktijdig gebruik met warfarine.

Bij gelijktijdige intraveneuze toediening van digoxine en Esmolol HCl Hikma aan gezonde vrijwilligers waren de bloedspiegels van digoxine op sommige tijdstippen 10 tot 20% verhoogd. De combinatie van digitalisglycosiden en Esmolol HCl Hikma kan de AV-geleidingstijd verlengen. Digoxine had geen invloed op de farmacokinetiek van Esmolol HCl Hikma.

Tijdens onderzoek bij gezonde personen naar de interactie tussen intraveneus toegediende morfine en Esmolol HCl Hikma werd geen effect waargenomen op de morfinespiegels in het bloed. Bij gelijktijdige toediening van morfine waren de steady-state-bloedspiegels van Esmolol HCl Hikma 46% hoger, maar er was geen verandering in de andere farmacokinetische parameters.

Het effect van Esmolol HCl Hikma op de duur van door suxamethoniumchloride geïnduceerde en mivacurium geïnduceerde neuromusculaire blokkade werd onderzocht bij patiënten die een operatie ondergingen. Esmolol HCl Hikma had geen invloed op het intreden van de neuromusculaire blokkade door suxamethoniumchloride, maar de blokkade werd wel verlengd van 5 naar 8 minuten. Esmolol HCl Hikma zorgde voor een matig verlengde klinische werkingsduur (18,6%) en herstelindex (6,7%) van mivacurium.

Hoewel de tijdens onderzoeken waargenomen interacties met warfarine, digoxine, morfine, suxamethoniumchloride of mivacurium niet van groot klinisch belang zijn, moet Esmolol HCl Hikma voorzichtig worden getitreerd bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met warfarine, digoxine, morfine, suxamethoniumchloride of mivacurium.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van esmololhydrochloride bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Esmololhydrochloride wordt **niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap**.

Op basis van de farmacologische werking moet later in de zwangerschap rekening worden gehouden met bijwerkingen bij de foetus en pasgeborene (met name hypoglykemie, hypotensie en bradycardie).

Als geoordeeld wordt dat een behandeling met Esmolol HCl Hikma noodzakelijk is, moeten de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus worden gemonitord. Ook het pasgeboren kind moet nauwlettend worden gemonitord.

Borstvoeding

Esmololhydrochloride mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Het is niet bekend of esmololhydrochloride/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van esmolol op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

In geval van bijwerkingen kan de dosis Esmolol HCl Hikma worden verlaagd of gestaakt.

De meeste waargenomen bijwerkingen waren licht en voorbijgaand van aard. De belangrijkste was hypotensie. De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA Systeem/orgaanklasse en hun frequentie.

De frequentie van het optreden van bijwerkingen wordt als volgt geclassificeerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexie			hyperkaliëmie metabole acidose
Psychische stoornissen		depressie angstgevoelens	abnormale gedachten		
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid ¹ slaperigheid hoofdpijn paresthesie verstoorde aandacht verwardheid onrust (agitatie)	syncope convulsie spraakstoornis		
Oogaandoeningen			verminderd gezichtsvermogen		
Hartaandoeningen			bradycardie atrioventriculair blok pulmonale arteriële druk verhoogd hartfalen ventriculaire extrasystolen nodaal ritme	sinusarrest asystolie	versneld idioventriculair ritme kransslagaderspasmie hartstilstand

Systeem/orgaanklasse	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
			angina pectoris		
Bloedvataandoeningen	hypotensie		perifere ischemie, bleekheid, opvliegers	tromboflebitis ²	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			dyspneu longoedeem bronchospasmen fluitende ademhaling neusverstopping rhonchi gereutel		
Maagdarmsstelselaandoeningen		misselijkheid braken	dysgeusie dyspepsie obstipatie droge mond buikpijn		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	diaforese ¹		huidverkleuring ² erytheem ²	huidnecrose ² (als gevolg van extravasatie)	psoriasis ³ angio-oedeem galbulten
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			musculoskeletale pijn ⁴		
Nier- en urinewegaandoeningen			urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		asthenie vermoeidheid reactie op de injectieplaats reactie op de infusieplaats ontsteking op de infusieplaats verharding op de infusieplaats	rillingen pyrexie oedeem ² pijn ² branderig gevoel op de infusieplaats ecchymose op de infusieplaats		flebitis op de infusieplaats blaasjes op de infusieplaats blaarvorming ²

1 Duizeligheid en diaforese zijn gerelateerd aan symptomatische hypotensie.

2 Gerelateerd aan reacties op de injectie- en infusieplaats.

3 Als geneesmiddelklasse kunnen bètablokkers in sommige situaties psoriasis veroorzaken of verergeren.

4 Inclusief pijn tussen de schouderbladen en costochondritis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is sprake geweest van gevallen van aanzienlijke, accidentele overdoseringen met geconcentreerde esmolol-oplossingen. Een aantal hiervan had een fatale afloop terwijl andere tot blijvende invaliditeit leidden. Oplaaddoses van 625 mg tot 2,5 g (12,5 tot 50 mg/kg) waren fataal.

Verschijselen

In geval van een overdosis kunnen de volgende verschijnselen optreden: ernstige hypotensie, sinusbradycardie, atrioventriculair blok, hartfalen, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasme, respiratoire insufficiëntie, bewustzijnsdaling tot coma, convulsies, misselijkheid, braken, hypoglykemie en hyperkaliëmie.

Behandeling

Vanwege de korte eliminatiehalfwaardetijd van esmolol (ongeveer 9 minuten) moet om te beginnen de toediening van het middel worden gestaakt om de toxiciteit ongedaan te maken. Het is afhankelijk van de toegediende hoeveelheid Esmolol HCl Hikma hoe lang het duurt voor de overdoseringsverschijnselen verdwijnen. Dit kan langer duren dan de 30 minuten die worden waargenomen bij stopzetting van therapeutische doses Esmolol HCl Hikma. Kunstmatige beademing kan noodzakelijk zijn. Op grond van de waargenomen klinische effecten moeten eveneens de volgende algemene maatregelen worden overwogen:

Bradycardie: intraveneuze toediening van atropine of een ander anticholinergicum.

Wanneer de bradycardie niet afdoende behandeld kan worden, kan een pacemaker noodzakelijk zijn.

Bronchospasmen: verneveling van bèta-2-sympathicomimetica. Als dit niet voldoende is, kunnen intraveneuze bèta-2-sympathicomimetica of aminofylline worden overwogen.

Symptomatische hypotensie: intraveneuze toediening van vocht en/of bloeddrukregulerende geneesmiddelen.

Cardiovasculaire depressie of cardiogene shock: diuretica of sympathicomimetica kunnen worden toegediend. De dosis sympathicomimetica (afhankelijk van de verschijnselen: dobutamine, dopamine, noradrenaline, isoprenaline, enz.) is afhankelijk van het therapeutische effect.

Als verdere behandeling noodzakelijk is, kunnen afhankelijk van de klinische situatie en het oordeel van de behandelend arts de volgende middelen intraveneus worden toegediend:

- atropine;
- inotrope middelen;
- calciumionen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bètablokkers, selectief, ATC-code: C07AB09

Esmolol HCl Hikma is een bètaselectieve (cardioselectieve) adrenerge receptorblokker. In therapeutische doses heeft esmolol geen significante intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) en geen membraanstabilerende werking.

Esmololhydrochloride, het werkzame bestanddeel van Esmolol HCl Hikma, is chemisch verwant aan de bètablokkers uit de klasse van fenoxipropanolamine.

Op grond van de farmacologische eigenschappen heeft esmolol een snel intredende en zeer kortdurende werking, waardoor de dosis snel kan worden aangepast.

Bij gebruik van een passende oplaaddosis wordt binnen 5 minuten een steady-state-bloedspiegel bereikt. Het therapeutische effect wordt echter eerder bereikt dan de stabiele plasmaconcentratie. De infusiesnelheid kan vervolgens worden aangepast om het gewenste farmacologische effect te bereiken.

Esmolol heeft het bekende hemodynamische en elektrofysiologische effect van bètablokkers:

- verlaging van de hartslagfrequentie tijdens rust en inspanning;
- verlaging van de door isoprenaline geïnduceerde stijging van de hartslagfrequentie;
- verlenging van de hersteltijd van de SA-knoop;
- vertraging in de AV-geleiding;
- verlenging van het AV-interval bij normaal sinusritme en tijdens atriale stimulatie zonder vertraging in het his-purkinjesysteem;
- verlenging van de PQ-tijd, inductie van een tweedegraads-AV-blok;
- verlenging van de functioneel refractaire periode van atria en ventrikels;
- negatief inotroop effect met verminderde ejectiefractie;
- verlaging van de bloeddruk.

Kinderen

Er werd een niet-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek en werkzaamheid bij 26 pediatrische patiënten van 2 tot 16 jaar met supraventriculaire tachycardie (SVT).

Een oplaaddosis van 1000 microgram/kg esmolol werd toegediend via continue infusie van 300 microgram/kg/ minuut. Binnen 5 minuten na instelling van esmolol was SVT bij 65% van de patiënten verdwenen.

In een gerandomiseerd, maar niet gecontroleerd dosisvergelijkend onderzoek werd de werkzaamheid bepaald bij 116 pediatrische patiënten van 1 week tot 7 jaar met hypertensie na herstel van aortacoarctatie. Patiënten kregen een initiële infusie van 125 microgram/kg, 250 microgram/kg of 500 microgram/kg, gevolgd door een continue infusie van respectievelijk 125 microgram/kg/ minuut, 250 microgram/kg/ minuut of 500 microgram/kg/ minuut. Tussen de 3 doseringsgroepen was geen significant verschil in het hypotensieve effect. Bij 54% van de patiënten was naast esmolol andere medicatie nodig om een bevredigende bloeddrukregulering te bereiken. Er was in dit opzicht geen verschil tussen de verschillende doseringsgroepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij gezonde volwassenen is de kinetiek van esmolol lineair en de plasmaconcentratie is evenredig aan de dosis. Als er geen oplaaddosis wordt gebruikt, worden steady-state-

concentraties in het bloed binnen 30 minuten bereikt met doses van 50 tot 300 microgram/kg per minuut.

Distributie

De distributiehelfwaardetijd van esmololhydrochloride is met ongeveer 2 minuten zeer kort.

Het distributievolume bedraagt 3,4 l/kg. De proteïnebinding van esmololhydrochloride in humaan plasma is 55 %, terwijl de zure metaboliet een binding van slechts 10 % heeft.

Biotransformatie

De metabolisering van esmololhydrochloride is onafhankelijk wanneer de dosis tussen 50 en 300 microgram/kg/minuut bedraagt.

Esmololhydrochloride wordt door esterases omgezet in een zure metaboliet (ASL-8123) en methanol. Dit gebeurt door hydrolyse van de estergroep door esterases in de rode bloedcellen.

Eliminatie

De eliminatiehelfwaardetijd na intraveneuze toediening bedraagt ongeveer 9 minuten.

De totale klaring bedraagt 285 ml/kg/minuut; dit is onafhankelijk van de doorbloeding van de lever of andere organen. Esmololhydrochloride wordt door de nieren uitgescheiden, gedeeltelijk onveranderd (minder dan 2% van de toegediende hoeveelheid), gedeeltelijk als zure metaboliet met een zwakke (minder dan 0,1% van esmolol) bètablokkerende werking. De zure metaboliet wordt in de urine uitgescheiden en heeft een halfwaardetijd van circa 3,7 uur.

Kinderen

Er werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij 22 pediatrische patiënten van 3 tot 16 jaar. Er werd een oplaaddosis van 1000 microgram/kg esmolol toegediend via continue infusie van 300 microgram/kg/minuut. De waargenomen gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg 119 ml/kg/minuut, het gemiddelde distributievolume 283 ml/kg en de gemiddelde terminale eliminatiehelfwaardetijd 6,9 minuten, hetgeen erop duidt dat de kinetiek van esmolol bij pediatrische patiënten overeenkomt met die bij volwassenen. Er was echter sprake van een grote interindividuele variabiliteit.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit dieronderzoek is geen teratogeen effect gebleken. Bij konijnen werd een embryotoxisch effect waargenomen (toename van de foetale resorptie) dat waarschijnlijk door esmolol werd veroorzaakt. Dit effect werd waargenomen bij doses die ten minste 10 maal hoger waren dan de therapeutische dosis. Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van esmolol op de vruchtbaarheid en naar peri- en postnatale effecten. In een aantal in-vitro- en in-vivo-testsystemen bleek esmolol niet mutageen te zijn. De veiligheid van esmolol is niet in langlopende onderzoeken bestudeerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat
Ijsazijnzuur
Natriumhydroxide en/of zoutzuur voor pH-aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of natriumbicarbonaatoplossingen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal zou de bewaartijd niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de opening is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml-injectieflacon van amberkleurig type I-glas met broombutylrubber stop.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Vermijd contact met alkaliën (sterke basen).

De oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Alleen een heldere en kleurloze of licht gekleurde oplossing mag worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Email: portugalgeral@hikma.com

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

RVG 116724

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING
/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2016
Datum van laatste verlenging: 11 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.8 en 9: 16 oktober 2020.