Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Ampulle zu 10 ml enthält 2500 mg Esmololhydrochlorid (250 mg/ml).
Sonstige Bestandteile: 2010 mg, Ethanol, 47 mg Natrium
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 4,5 – 5,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esmolol Amomed ist indiziert bei supraventrikulären Tachykardien (außer bei Präexzitationssyndromen) und wenn eine schnelle Kontrolle einer erhöhten Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern perioperativ, postoperativ oder unter anderen Bedingungen erwünscht ist und eine kurzdauernde Kontrolle der Kammerfrequenz mit einer kurzwirksamen Substanz angebracht ist.
Esmolol Amomed kann ebenfalls bei Tachykardie und Hypertonie in der perioperativen Phase und bei nicht kompensatorischer Sinustachykardie gegeben werden, wenn nach dem Urteil des behandelnden Arztes eine besondere Behandlungsnotwendigkeit besteht.
Esmolol Amomed eignet sich nicht zur Behandlung von chronischen Erkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6
Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht unverdünnt verabreicht werden.
Die unverdünnte oder falsch verdünnte Verabreichung von Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann zum Tod des Patienten führen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Supraventrikuläre Tachykardie

Bei supraventrikulärer Tachykardie sollte die Dosis individuell titriert werden. Jede Stufe besteht aus einer Einleitungsdosis mit anschließender Erhaltungsdosis. Die wirksame Erhaltungsdosis liegt zwischen 50 und 200 Mikrogramm/kg/Minute, wobei auch Dosen von 25 bis 300 Mikrogramm/kg/Minute verwendet wurden.

Übersicht über Einleitung und Erhaltung der Behandlung

Infusion einer Einleitungsdosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über eine Minute, DANACH Infusion einer Erhaltungsdosis von
50 Mikrogramm/kg/Minute über 4 Minuten

↓ Ansprechen → Aufrechterhalten der Infusion bei 50 Mikrogramm/kg/Minute

Unzureichendes Ansprechen innerhalb von 5 Minuten
Die Dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über 1 Minute wiederholen Die Erhaltungsdosis auf
100 Mikrogramm/kg/Minute über 4 Minuten steigern

↓ Ansprechen → Aufrechterhalten der Infusion bei 100 Mikrogramm/kg/Minute

Unzureichendes Ansprechen innerhalb von 5 Minuten
Die Dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über 1 Minute wiederholen Die Erhaltungsdosis auf
150 Mikrogramm/kg/Minute über 4 Minuten steigern

↓ Ansprechen → Aufrechterhalten der Infusion bei 150 Mikrogramm/kg/Minute

Unzureichendes Ansprechen
Die Dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über 1 Minute wiederholen Die Erhaltungsdosis auf
200 Mikrogramm/kg/Minute steigern und beibehalten

Tabelle 1 und 2 enthalten Angaben zu der jeweiligen Einleitungsdosis und Erhaltungsdosis von Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Abhängigkeit vom Patientengewicht bei einer Konzentration von 10 mg/ml.

Tabelle 1

Erforderliches Volumen für eine Einleitungsdosis von 500 µg/kg/Minute bei einer Konzentration von

10 mg/ml

	Gewicht des Patienten (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Volumen (ml)	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0

Tabelle 2
Erforderliches Volumen für eine Erhaltungsdosis bei Infusionsraten zwischen 12,5 und 300 µg/kg/Minute

Gewicht des Patienten (kg)	***Dosisrate***						
	12,5 µg/kg/min	***25 µg/kg/min***	***50 µg/kg/min***	***100 µg/kg/min***	***150 µg/kg/min***	***200 µg/kg/min***	***300 µg/kg/min***
	Erforderliche Menge zum Erreichen der Dosisrate pro Stunde (ml/h) bei einer Konzentration von 10 mg/ml						
40	3,00 ml/h	6,0 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	36 ml/h	48 ml/h	72 ml/h
50	3,75 ml/h	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	45 ml/h	60 ml/h	90 ml/h
60	4,50 ml/h	9,0 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	54 ml/h	72 ml/h	108 ml/h
70	5,25 ml/h	10,5 ml/h	21 ml/h	42 ml/h	63 ml/h	84 ml/h	126 ml/h
80	6,00 ml/h	12,0 ml/h	24 ml/h	48 ml/h	72 ml/h	96 ml/h	144 ml/h
90	6,75 ml/h	13,5 ml/h	27 ml/h	54 ml/h	81 ml/h	108 ml/h	162 ml/h
100	7,50 ml/h	15,0 ml/h	30 ml/h	60 ml/h	90 ml/h	120 ml/h	180 ml/h
110	8,25 ml/h	16,5 ml/h	33 ml/h	66 ml/h	99 ml/h	132 ml/h	198 ml/h
120	9,00 ml/h	18,0 ml/h	36 ml/h	72 ml/h	108 ml/h	144 ml/h	216 ml/h

Tabelle 3 und 4 enthalten Angaben zu der jeweiligen Einleitungsdosis und Erhaltungsdosis von Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Abhängigkeit vom Patientengewicht bei einer Konzentration von 50 mg/ml.

Tabelle 3
Erforderliches Volumen für eine Einleitungsdosis von 500 µg/kg/Minute bei einer Konzentration von 50 mg/ml

	Gewicht des Patienten (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Volumen (ml)	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2

Tabelle 4
Erforderliches Volumen für eine Erhaltungsdosis bei Infusionsraten zwischen 12,5 und 300 µg/kg/Minute bei einer Konzentration von 50mg/ml

Gewicht des Patienten (kg)	***Dosisrate***						
	12,5 µg/kg/min	***25 µg/kg/min***	***50 µg/kg/min***	***100 µg/kg/min***	***150 µg/kg/min***	***200 µg/kg/min***	***300 µg/kg/min***
	Erforderliche Menge zum Erreichen der Dosisrate pro Stunde (ml/h) bei einer Konzentration von 50mg/ml						
40	0,60 ml/h	1,2 ml/h	2,4 ml/h	4,8 ml/h	7,2 ml/h	9,6 ml/h	14,4 ml/h
50	0,75 ml/h	1,5 ml/h	3,0 ml/h	6,0 ml/h	9,0 ml/h	12,0 ml/h	18,0 ml/h
60	0,90 ml/h	1,8 ml/h	3,6 ml/h	7,2 ml/h	10,8 ml/h	14,4 ml/h	21,6 ml/h
70	1,05 ml/h	2,1 ml/h	4,2 ml/h	8,4 ml/h	12,6 ml/h	16,8 ml/h	25,2 ml/h
80	1,20 ml/h	2,4 ml/h	4,8 ml/h	9,6 ml/h	14,4 ml/h	19,2 ml/h	28,8 ml/h
90	1,35 ml/h	2,7 ml/h	5,4 ml/h	10,8 ml/h	16,2 ml/h	21,6 ml/h	32,4 ml/h
100	1,50 ml/h	3,0 ml/h	6,0 ml/h	12,0 ml/h	18,0 ml/h	24,0 ml/h	36,0 ml/h
110	1,65 ml/h	3,3 ml/h	6,6 ml/h	13,2 ml/h	19,8 ml/h	26,4 ml/h	39,6 ml/h
120	1,80 ml/h	3,6 ml/h	7,2 ml/h	14,4 ml/h	21,6 ml/h	28,8 ml/h	43,2 ml/h

Sobald die gewünschte Herzfrequenz oder der gewünschte Sicherheitsendpunkt (z. B. Blutdrucksenkung) erreicht wird, die Einleitungsdosis stoppen und die Erhaltungsdosis schrittweise auf 25 Mikrogramm/kg/Minute oder weniger reduzieren. Gegebenenfalls kann das Intervall zwischen den Titrationsstufen von 5 auf 10 Minuten gesteigert werden.
Hinweis: Erhaltungsdosen von über 200 Mikrogramm/kg/Minute haben keine signifikanten Vorteile gezeigt. Die Sicherheit von Dosen über 300 Mikrogramm/kg/Minute wurde nicht untersucht.

Perioperative Tachykardie und Hypertonie

Bei der Behandlung von Tachykardie und/oder Hypertonie unter perioperativen Bedingungen können folgende Dosierungsschemata angewendet werden:

Bei der intraoperativen Behandlung – während der Anästhesie, wenn eine sofortige Kontrolle erforderlich ist,

– wird über 15 bis 30 Sekunden eine Bolusinjektion von 80 mg verabreicht, gefolgt von einer Infusion von 150 Mikrogramm/kg/Minute. Die Infusionsrate bei Bedarf bis auf 300 Mikrogramm/kg/Minute titrieren. In

Tabelle 2 ist das Infusionsvolumen in Abhängigkeit vom Patientengewicht bei einer Konzentration von 10 mg/ml angegeben. In Tabelle 4 ist das Infusionsvolumen in Abhängigkeit vom Patientengewicht bei einer Konzentration von 50mg/ml angegeben.

Nach dem Erwachen aus der Narkose

– eine Dosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute über 4 Minuten infundieren, gefolgt von einer Infusion von 300 Mikrogramm/kg/Minute. In Tabelle 2_ist das Infusionsvolumen in Abhängigkeit vom Patientengewicht bei einer Konzentration von 10mg/ml angegeben. In Tabelle 4 ist das Infusionsvolumen in Abhängigkeit vom Patientengewicht bei einer Konzentration von 50mg/ml_angegeben.

In postoperativen Situationen – sofern Zeit für die Titration bleibt

– vor jeder Titrationsstufe über 1 Minute die Einleitungsdosis von 500 Mikrogramm/kg/Minute verabreichen, um einen raschen Wirkungseintritt zu erreichen. Titrationsstufen von 50, 100, 150, 200, 250 und 300 Mikrogramm/kg/Minute über einen Zeitraum von 4 Minuten verabreichen, bis der gewünschte Therapieeffekt eintritt. In Tabelle 2 ist das Infusionsvolumen in Abhängigkeit vom Patientengewicht bei einer Konzentration von 10mg/ml angegeben. In Tabelle 4 ist das Infusionsvolumen in Abhängigkeit vom Patientengewicht bei einer Konzentration von 50mg/ml angegeben.

Potenzielle Effekte bei der Dosierung

Wenn Nebenwirkungen auftreten, kann die Gabe von Esmolol Amomed reduziert oder abgebrochen werden. Unerwünschte pharmakologische Wirkungen sollten innerhalb von 30 Minuten abklingen.

Beim Auftreten lokaler Reizungen an der Infusionsstelle eine andere Infusionsstelle wählen. Dabei vorsichtig vorgehen, um eine Extravasation zu vermeiden.

Die Verabreichung von Esmolol über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden wurde nicht hinreichend untersucht. Infusionen über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden sollten nur mit Vorsicht durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, die Infusion schrittweise zu beenden, um das Risiko eines übermäßigen Anstiegs der Herzfrequenz und des Blutdrucks (Rebound-Phänomen) zu vermeiden. Da wie bei allen Beta- Blockern Entzugssymptome nicht ausgeschlossen werden können, sollte die Verabreichung von Esmolol bei Patienten mit Koronararterienerkrankungen nicht abrupt beendet werden.

Umstellung der Therapie auf Alternativpräparate

Sobald eine ausreichende Kontrolle der Herzfrequenz erreicht worden ist und die Patienten klinisch stabil sind, kann auf alternative Arzneimittel (z. B. Antiarrhythmika oder Calciumantagonisten) umgestellt werden.

Dosisreduktion:

Wenn von Esmolol auf Alternativpräparate umgestellt werden soll, sollte sich der Arzt mit der Fachinformation des ausgewählten Arzneimittels vertraut machen und die Dosierung von Esmolol folgendermaßen herabsetzen:

– Innerhalb der ersten Stunde nach der ersten Gabe des Alternativpräparats die Infusionsrate von Esmolol um die Hälfte (50 %) reduzieren.
– Nach der zweiten Dosis des Alternativpräparats überprüfen, wie der Patient auf das Präparat anspricht. Falls eine zufriedenstellende Kontrolle der Herzfrequenz während der ersten Stunde erreicht ist, die Infusion von Esmolol beenden.

Weitere Hinweise zur Dosierung

Sobald die gewünschte therapeutische Wirkung oder der gewünschte Sicherheitsendpunkt (z. B. Blutdrucksenkung) erreicht ist, die Einleitungsdosis stoppen und die Dosis schrittweise auf 12,5 bis 25 Mikrogramm/kg/Minute herabsetzen.

Außerdem kann bei Bedarf das Intervall zwischen den Titrationsstufen von 5 auf 10 Minuten gesteigert werden.

Die Gabe von Esmolol beenden, wenn die Sicherheitsgrenze der Herzfrequenz oder des Blutdrucks rasch erreicht bzw. überschritten wird. Nach Stabilisierung der hämodynamischen Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz) ohne Einleitungsdosis mit einer niedrigeren Dosis fortfahren.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere Patienten mit Vorsicht behandeln und mit einer niedrigeren Dosis beginnen.

Es wurden keine speziellen Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Die Auswertung der Daten von 252 Patienten älter als 65 Jahre lässt darauf schließen, dass es im Hinblick auf die pharmakodynamische Wirkung keine Unterschiede im Vergleich zu den Daten von Patienten unter 65 Jahren gibt.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten, wenn Esmolol Amomed als Infusion gegeben wird, da der Säuremetabolit von Esmolol unverändert über die Nieren ausgeschieden wird. Die Ausscheidung des Säuremetaboliten ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deutlich vermindert mit bis zu einer zehnfach erhöhten Eliminationshalbwertszeit, und die Plasmaspiegel sind deutlich erhöht.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Leberinsuffizienz sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, da die Esterasen in den Erythrozyten eine wesentliche Rolle im Esmolol-Stoffwechsel spielen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Esmolol Amomed bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.
Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Esmolol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Betablocker (Kreuzallergien mit Beta-Blockern sind möglich).
- Schwere Sinusbradykardie (Herzfrequenz weniger als 50 Schläge/Minute)
- Sinusknoten-Syndrom, schwere Störungen der AV-Knotenleitung (ohne Herzschrittmacher), AV-Block 2. oder 3. Grades
- Kardiogener Schock
- Schwere Hypotonie
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Pulmonale Hypertonie
- Akuter Asthmaanfall
- Metabolische Azidose
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Gleichzeitige oder kürzlich erfolgte intravenöse Verabreichung von Verapamil.
- Esmolol darf erst 48 Stunden nach Absetzen von Verapamil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor Gebrauch verdünnt werden (siehe Abschnitt 6).
Die unverdünnte oder falsch verdünnte Verabreichung von Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann zu schweren Überdosierungen führen, die zum Tod oder zu dauerhaften Behinderungen führen können (siehe Abschnitt 4.9).
Es wird empfohlen, bei allen Patienten, die mit Esmolol behandelt werden, den Blutdruck und die Herzfrequenz (EKG) kontinuierlich zu überwachen.
Bei Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien sollte Esmolol zur Kontrolle der ventrikulären Funktion nur mit Sorgfalt angewendet werden, wenn die Patienten hämodynamisch instabil sind oder andere Arzneimittel einnehmen, die einen oder alle der folgenden Parameter herabsetzen: Peripherer Widerstand, Myokardfüllung, myokardiale Kontraktilität oder elektrische Reizübertragung im Myokard. Trotz des raschen Eintritts und Abklingens der Wirkung von Esmolol können schwere Reaktionen auftreten, wie zum Beispiel Bewusstseinsverlust, kardiogener Schock, Herzstillstand. Es wurden mehrere Todesfälle im Zusammenhang mit komplexen klinischen Zuständen berichtet, bei denen Esmolol vermutlich zur Kontrolle der Kammerfrequenz verabreicht wurde.
Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Hypotonie, die zwar dosisabhängig ist, aber bei jeder Dosis auftreten kann. Diese kann schwerwiegend sein. Bei einer hypotensiven Episode die Infusionsrate herabsetzen oder gegebenenfalls die Infusion beenden. Eine Hypotonie ist normalerweise reversibel (innerhalb von 30 Minuten nach Absetzen von Esmolol). In einigen Fällen können zusätzliche Maßnahmen notwendig sein, um wieder normale Blutdruckwerte zu erreichen. Bei Patienten mit niedrigem systolischem Blutdruck ist bei der Anpassung der Dosis und während der Infusion der Erhaltungsdosis besondere Vorsicht geboten.
Bei der Anwendung von Esmolol ist es zu Bradykardie – zum Teil mit schwerer Ausprägung - und Herzstillstand gekommen. Esmolol bei Patienten mit niedriger Herzfrequenz vor der Behandlung nur mit besonderer Vorsicht und nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung anwenden.
Esmolol ist bei Patienten mit vorbestehender schwerer Sinusbradykardie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Dosis reduzieren oder die Verabreichung beenden, wenn die Herzfrequenz auf weniger als 50-55 Schläge pro Minute in Ruhe sinkt und beim Patienten Symptome einer Bradykardie auftreten.
Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist notwendig, um bei dekompensierter Herzinsuffizienz die Kreislauffunktion zu unterstützen. Eine Beta-Blockade birgt das potenzielle Risiko, die myokardiale Kontraktilität weiter herabzusetzen und eine noch schwerere Herzinsuffizienz auszulösen. In manchen Fällen kann eine kontinuierliche Myokarddepression mit Beta-Blockern über einen längeren Zeitraum zu Herzversagen führen.
Bei der Anwendung von Esmolol bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion ist besondere Vorsicht geboten. Beim ersten Anzeichen oder Symptom eines bevorstehenden Herzversagens sollte die Therapie mit Esmolol abgebrochen werden. Obwohl es aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertzeit von Esmolol ausreichen kann, das Arzneimittel abzusetzen, sollte gegebenenfalls eine spezifische Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.9). Esmolol ist kontraindiziert bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).
Wegen der negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit des Herzens sollten Beta-Blocker bei Patienten mit kardialem Block ersten Grades oder anderen kardialen Reizleitungsstörungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Phäochromozytom darf Esmolol nur mit Vorsicht und nur nach vorheriger Therapie mit Alpha-Rezeptorenblockern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
Vorsicht ist geboten, wenn Esmolol zur Behandlung einer Hypertonie nach induzierter Hypothermie angewendet wird.
Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen sollten im Allgemeinen keine Beta-Blocker erhalten. Wegen seiner relativen Beta-1-Selektivität und seiner Titrierbarkeit sollte Esmolol bei Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Da die Beta-1-Selektivität jedoch mit steigender Dosis abnimmt, sollte Esmolol Amomed sorgfältig titriert werden, um die niedrigste wirksame Dosis zu erreichen. Bei Bronchospasmen die Infusion sofort abbrechen und ggf. einen Beta-2-Agonisten verabreichen.
Wenn der Patient bereits ein Beta-2-Sympathomimetikum anwendet, muss dieses ggf. neu dosiert werden.
Esmolol bei Patienten mit Atembeschwerden oder Asthma in der Anamnese nur mit Vorsicht anwenden.
Vorsichtsmaßnahmen
Esmolol bei Diabetes oder bei vermuteter oder tatsächlicher Hypoglykämie nur mit Vorsicht anwenden. Beta-Blocker können die prodromalen Symptome einer Hypoglykämie, wie z. B. Tachykardie, überdecken. Etwaige Benommenheit und Schweißausbrüche können davon unbeeinflusst bleiben. Durch gleichzeitige Gabe von Beta-Blockern und Antidiabetika kann die (blutzuckersenkende) Wirkung der Antidiabetika verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).
Bei der Anwendung von Esmolol ist es zu Reaktionen an der Infusionsstelle gekommen. Hierzu gehörten Reizungen und Entzündungen an der Infusionsstelle sowie schwerere Reaktionen wie Thrombophlebitis, Nekrose und Blasenbildung, insbesondere im Zusammenhang mit Extravasation (siehe Abschnitt 4.8). Infusionen in kleine Venen oder über einen Butterfly-Katheter sollten vermieden werden. Beim Auftreten lokaler Reizungen an der Infusionsstelle eine andere Infusionsstelle wählen.
Vor allem bei der Anwendung von Esmolol in einer Konzentration von 50mg/ml mittels Infusionspumpe ist ein zentraler Port bzw. eine große periphere Vene als Zugang zu wählen, um eine Venenirritation zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.6).
Beta-Blocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina die Anzahl und Dauer von anginösen Anfällen aufgrund einer ungehinderten alpha-Rezeptoren-vermittelten Vasokonstriktion der Koronararterien erhöhen. Nicht-selektive Beta-Blocker sollten bei diesen Patienten überhaupt nicht und Beta-1-selektive Blocker nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.
Bei hypovolämischen Patienten kann Esmolol zu einer Abschwächung der Reflextachykardie führen und das Risiko eines Kreislaufkollaps erhöhen. Esmolol Amomed sollte daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden.
Bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens) Beta-Blocker nur mit äußerster Vorsicht einsetzen, da eine Verschlechterung auftreten kann.
Manche – vor allem intravenös applizierte - Beta-Blocker wie Esmolol wurden mit einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels und Hyperkaliämie in Zusammenhang gebracht. Bei Patienten mit Risikofaktoren wie z. B. Nierenfunktionsstörungen und bei Hämodialyse – Patienten ist das Risiko erhöht.
Beta-Blocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen sowie den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Patienten, die Beta-Blocker anwenden, reagieren
möglicherweise nicht auf die üblichen Dosen Epinephrin, die zur Behandlung anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
Beta-Blocker können Psoriasis bzw. psoriasiforme Hautveränderungen auslösen bzw. eine Psoriasis verschlimmern. Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollten Beta- Rezeptorenblocker nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.
Beta-Blocker wie Propranolol und Metoprolol können bestimmte klinische Anzeichen einer Hyperthyreose (wie z. B. Tachykardie) überdecken. Patienten, bei denen die Gefahr einer Thyreotoxikose besteht oder vermutet wird, müssen engmaschig überwacht werden, da ein abruptes Absetzen von Beta-Blockern bei diesen Patienten eine thyreotoxische Krise auslösen kann.
Die Anwendung des Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Dieses Arzneimittel enthält 2010 mg Ethanol und 47 mg Natrium pro Ampulle.
Dies ist bei Alkoholkranken, Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Anwendung von Esmolol mit anderen Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln, die Hypotonie oder Bradykardie verursachen können, ist erhöhte Vorsicht geboten: Die Wirkungen von Esmolol können gesteigert bzw. die Nebenwirkungen einer Hypotonie oder Bradykardie verstärkt werden.
Calciumantagonisten wie Verapamil und - in geringerem Ausmaß - Diltiazem haben negative Auswirkungen auf die Kontraktilität und AV-Überleitung. Diese Kombination nicht bei Patienten mit Reizleitungsstörungen anwenden. Esmolol Amomed erst 48 Stunden nach Absetzen von Verapamil verabreichen (siehe Abschnitt 4.3).
Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z. B. Nifedipin), können das Risiko einer Hypotonie erhö-

hen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Calciumantagonisten behandelt werden, kann eine Behandlung mit Beta-Blockern zu Herzversagen führen. Es wird empfohlen, Esmolol vorsichtig zu titrieren und die Hämodynamik sorgfältig zu überwachen.
Die gleichzeitige Gabe von Esmolol und Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin) und Amiodaron kann die Wirkung auf die atriale Überleitungszeit verstärken und negativ inotrope Wirkungen hervorrufen.
Die gleichzeitige Gabe von Esmolol und Insulin oder oralen Antidiabetika kann die blutzuckersenkende Wirkung verstärken (vor allem nicht-selektive Beta-Blocker). Eine Beta- adrenerge Blockade kann die Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie) überdecken, andere Anzeichen wie Benommenheit und Schweißausbrüche jedoch möglicherweise nicht.
Anästhetika: Wenn der Volumenstatus des Patienten unklar ist oder gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel angewendet werden, kann es zu einer Abschwächung der Reflextachykardie und einem erhöhten Hypotonie-Risiko kommen. Eine Fortsetzung der Beta-Blockade reduziert das Risiko von Herzrhythmusstörungen während der Narkoseeinleitung und Intubation. Der Anästhesist ist zu informieren, wenn der Patient zusätzlich zu Esmolol einen Beta-Blocker erhält. Die blutdrucksenkende Wirkung von Inhalationsanästhetika kann durch Esmolol verstärkt werden. Die Dosierung der Medikation sollte entsprechend angepasst werden, um die gewünschte Hämodynamik aufrechtzuerhalten.
Die Kombination von Esmolol mit Ganglienblockern kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken.
NSAIDs können die blutdrucksenkenden Wirkungen von Beta-Blockern verringern.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Floctafenin oder Amisulprid und Beta-Blockern ist besondere Vorsicht erforderlich.
Die gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva (wie z. B. Imipramin und Amitriptylin), Barbituraten oder Phenothiazinen (wie z. B. Chlorpromazin), sowie anderen Antipsychotika (wie z. B. Clozapin) kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Die Dosierung von Esmolol sollte verringert werden, um eine unerwartete Hypotonie zu verhindern.
Patienten, bei denen das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion besteht, reagieren unter Einsatz von Beta-Blockern möglicherweise noch stärker auf Allergenexposition (zufällige, diagnostische oder therapeutische). Patienten, die Beta-Blocker anwenden, reagieren möglicherweise nicht auf die Dosen Epinephrin, die üblicherweise zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Beta-Sympathomimetika muss mit antagonistischen Effekten gerechnet werden. Eventuell muss die Dosierung der Medikation je nach Ansprechen des Patienten angepasst oder die Verabreichung alternativer Arzneimittel erwogen werden.
Katecholamin-depletierende Arzneimittel, z. B. Reserpin, können eine additive Wirkung haben, wenn sie zusammen mit Beta-Blockern verabreicht werden. Patienten, die gleichzeitig mit Esmolol und Katecholamin-Depletoren behandelt werden, sollten deshalb engmaschig auf Anzeichen einer Hypotonie oder ausgeprägten Bradykardie überwacht werden, die zu Schwindel, Synkopen oder orthostatischer Hypotonie führen können.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Beta-Blockern und Alpha-2-Antagonisten (wie z. B. Clonidin) oder Moxonidin ist das Risiko einer Rebound-Hypertonie nach Absetzen des Arzneimittels erhöht. Wenn Clonidin oder Moxonidin in Kombination mit einem Beta-Blocker angewendet werden und beide Behandlungen abgebrochen werden müssen, sollte immer zuerst der Beta-Blocker schrittweise und dann ein paar Tage später Clonidin oder Moxonidin abgesetzt werden.
Die gleichzeitige Anwendung von Beta-Blockern und Ergot-Derivaten kann zu schwerer peripherer Vasokonstriktion und Hypertonie führen.
Ergebnisse einer Interaktionsstudie zwischen Esmolol und Warfarin zeigten, dass die gleichzeitige Gabe von Esmolol und Warfarin die Warfarin-Plasmaspiegel nicht verändert. Die Esmolol- Konzentration war jedoch bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin höher.
Bei gleichzeitiger intravenöser Anwendung von Digoxin und Esmolol bei gesunden Probanden stiegen die Digoxin-Blutspiegel zu einigen Untersuchungszeitpunkten um 10-20 % an. Die Kombination aus Digitalisglykosiden und Esmolol kann die AV-Überleitungszeit verlängern. Digoxin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Esmolol.
Bei der Untersuchung der Wechselwirkung zwischen intravenösem Morphin und Esmolol in gesunden Probanden wurden keine Auswirkungen auf die Morphinkonzentration im Blut beobachtet. In Anwesenheit von Morphin waren die Blutspiegel im Steady-State für Esmolol um 46 % erhöht, die anderen pharmakokinetischen Parameter blieben jedoch unverändert.
Die Wirkung von Esmolol auf die Dauer einer durch Suxamethoniumchlorid oder Mivacurium ausgelösten neuromuskulären Blockade wurde an Patienten untersucht, die sich chirurgischen Eingriffen unterzogen. Esmolol hat keinen Einfluss auf das Einsetzen einer neuromuskulären Blockade durch Suxamethoniumchlorid oder Mivacurium, aber die Dauer der neuromuskulären Blockade durch Suxamethoniumchlorid wurde von 5 Minuten auf 8 Minuten verlängert. Esmolol führt zu einer mäßigen Verlängerung der klinischen Wirkdauer (18.6 %) und zu einer geringfügigen Verlängerung des Recovery index (6.7 %) von Mivacurium.
Obwohl die in Studien mit Warfarin, Digoxin, Morphin, Suxamethoniumchlorid oder Mivacurium beobachteten Wechselwirkungen nicht von großer klinischer Bedeutung sind, sollte Esmolol Amomed nur mit Vor-

sicht bei Patienten titriert werden, die gleichzeitig mit Warfarin, Digoxin, Morphin, Suxamethoniumchlorid oder Mivacurium behandelt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Esmolol in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Esmolol **während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen**.

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung sollten in einer späten Phase der Schwangerschaft unbedingt Nebenwirkungen auf den Fötus oder das Neugeborene (insbesondere Hypoglykämie, Hypotonie und Bradykardie) berücksichtigt werden.

Falls eine Behandlung mit Esmolol als notwendig erachtet wird, sollte der uteroplazentare Blutfluss und das fetale Wachstum überwacht werden. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

Esmolol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Esmololhydrochlorid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Über die Wirkung von Esmolol auf die Fertilität des Menschen gibt es keine Daten.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Im Falle von Nebenwirkungen kann die Gabe von Esmolol Amomed reduziert oder abgebrochen werden.

Besonders häufig wird eine Hypotonie nach Anwendung von Esmolol beobachtet.

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Klassifizierung (System Organ Class, SOC) und ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10) Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) Selten (≥1/10.000, <1/1.000) Sehr selten (<1/10.000)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	***Häufigkeit***					
	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Verminderung von Hämoglobin, Albumin oder Gesamteiweiß		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				Hyperkaliämie, Metabolische Azidose
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Angstzustände	Anormales Denken			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl[1], Somnolenz, Kopfschmerzen, Parästhesie, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Unruhe	Synkopen, Krampfanfälle, Sprach-/Sprechstörungen			
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)		
Herzerkrankungen			Bradykardie, At-	Verstärkung	Sinusarrest,	Akzelerierter

			rioventrikulärer Block, Erhöhter Pulmonalarteriendruck, Herzversagen, Ventrikuläre Extrasystolen, Nodaler Rhythmus, Angina pectoris	einer Herzinsuffizienz	Asystolie	idioventrikulärer Rhythmus, Koronarer Arterienspasmus, Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Hypotonie		Periphere Ischämie, Blässe, Hitzegefühl (Flushing)		Thrombophlebitis [2]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Lungenödem, Bronchospasmus, Keuchende Atmung, Schwellung der Nasenschleimhäute, Rasselgeräusche, Pfeifende Atmung			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen	Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Obstipation, Trockener Mund, Bauchschmerzen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Diaphorese[1]		Hautverfärbungen [2], Erythem [2]		Hautnekrose [2] (als Folge von Extravasation)	Psoriasis [3], Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Schmerzen am Bewegungsapparat [4]			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention	Verminderung der Kreatinin-Clearance		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle, z. B. entzündliche Reaktionen, Verhärtungen	Schüttelfrost, Fieber, Ödeme [2], Schmerzen [2], Brennender Schmerz an der Infusionsstelle, Ekchymose an der Infusionsstelle			Phlebitis an der Infusionsstelle, Vesicula an der Infusionsstelle, Blasenbildung [2]

[1] Benommenheit und Diaphorese stehen in Zusammenhang mit Hypotonie-Symptomen.
[2] In Zusammenhang mit Reaktionen an Injektions- und Infusionsstelle.
[3] In einigen Situationen können Beta-Blocker als Arzneistoffklasse Psoriasis auslösen oder verschlimmern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen.
[4] Einschließlich Schmerzen im Schulterblatt und Costochondritis

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5

1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es gab Fälle von versehentlichen massiven Überdosierungen mit konzentrierten Esmolol-Lösungen. In einigen Fällen war der Ausgang tödlich, in anderen kam es zu dauerhaften Behinderungen. Todesfälle traten bei Einleitungsdosen von 625 mg bis 2,5 g (12,5 bis 50 mg/kg) auf.

Symptome

Bei einer Überdosierung können folgende Symptome auftreten: Schwere Hypotonie, Sinusbradykardie, atrioventrikulärer Block, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Herzstillstand, Bronchospasmus, respiratorische Insuffizienz, Bewusstseinsverlust bis hin zum Koma, Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Hypoglykämie und Hyperkaliämie.

Therapie

Wegen der kurzen Eliminationshalbwertzeit von Esmolol (ungefähr 9 Minuten), sollte in einem ersten Schritt die Behandlung abgebrochen werden. Wie lange es dauert, bis die Symptome einer Überdosierung abklingen, hängt von der verabreichten Esmolol-Menge ab. Dies kann länger dauern als die 30 Minuten, die nach Absetzen therapeutisch wirksamer -Dosen Esmolol beobachtet wurden. Eventuell ist eine künstliche Beatmung erforderlich. Je nachdem, welche klinischen Auswirkungen beobachtet werden, sollten auch folgende allgemeine Maßnahmen erwogen werden:

***Bradykardie*:** Atropin oder ein anderes Anticholinergikum i.v. verabreichen. Wenn die Bradykardie nicht ausreichend behandelt werden kann, ist möglicherweise ein Herzschrittmacher erforderlich.

Bronchospasmus: Vernebelte Beta-2-Sympathomimetika verabreichen. Falls dies nicht ausreicht, können intravenöse Beta-2-Sympathomimetika oder Aminophyllin in Erwägung gezogen werden.

Symptomatische Hypotonie: Flüssigkeiten und/oder blutdrucksteigernde Arzneimittel intravenös verabreichen.

Herz-Kreislauf-Depression oder kardiogener Schock: Diuretika oder Sympathomimetika können verabreicht werden. Die Dosis der Sympathomimetika (in Abhängigkeit von der Symptomatik: Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin etc.) richtet sich nach dem Therapieeffekt.

Falls eine weitere Behandlung notwendig ist, können folgende Arzneimittel je nach klinischer Situation und Ermessen des behandelnden Arztes intravenös gegeben werden:

- Atropin
- Positiv inotrop wirkende Arzneimittel
- Calciumionen

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Rezeptorenblocker, selektiv ATC-Code: C07AB09

Esmolol ist ein Beta-1-selektiver (kardioselektiver) adrenerger Rezeptorenblocker. In therapeutischen Dosen hat Esmolol keine signifikante intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) oder membranstabilisierende Aktivität.

Esmololhydrochlorid, der wirksame Bestandteil von Esmolol Amomed, ist chemisch mit Beta- Blockern mit Phenoxypropanolamin-Struktur verwandt.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften hat Esmolol einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkungsdauer.

Bei einer geeigneten Einleitungsdosis werden innerhalb von 5 Minuten Steady-State-Blutspiegel erreicht. Die therapeutische Wirkung wird jedoch früher erreicht als die stabile Plasmakonzentration. Die Infusionsrate kann dann angepasst werden, um die gewünschte pharmakologische Wirkung zu erzielen.

Esmolol zeigt die typischen hämodynamischen und elektrophysiologischen Wirkungen von Beta- Blockern:

- Verminderung der Herzfrequenz bei Ruhe und Belastung
- Abschwächung der Isoprenalin-induzierten Steigerung der Herzfrequenz
- Verlängerung der Sinusknoten-Erholungszeit
- Verzögerung der AV-Überleitung
- Verlängerung des AV-Intervalls im normalen Sinusrhythmus und während der Vorhofstimulierung ohne Leitungsverzögerung im His-Purkinje-System
- Verlängerung der PQ-Zeit, Induktion eines AV-Blocks II. Grades
- Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode von Atrien und Ventrikeln
- Negativ inotrope Wirkung mit verminderter Auswurffraktion
- Blutdruckabfall.

Kinder und Jugendliche

An 26 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren mit supraventrikulärer Tachykardie (SVT) wurde eine nicht-kontrollierte Studie zur Pharmakokinetik/Wirksamkeit durchgeführt. Zunächst wurde eine Einlei-

tungsdosis von 1.000 Mikrogramm/kg Esmolol verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion von 300 Mikrogramm/kg/Minute. Die SVT wurde bei 65 % der Patienten innerhalb von 5 Minuten nach Beginn der Anwendung von Esmolol beendet.
In einer randomisierten, aber unkontrollierten Dosisvergleichsstudie wurde die Wirksamkeit an 116 Kindern im Alter von 1 Woche bis 7 Jahren bestimmt, die nach Operation einer Aortenisthmusstenose an Hypertonie litten. Den Patienten wurden zunächst entweder 125 Mikrogramm/kg, 250 Mikrogramm/kg oder 500 Mikrogramm/kg infundiert, gefolgt von einer Dauerinfusion von 125 Mikrogramm/kg/Minute, 250 Mikrogramm/kg/Minute bzw. 500 Mikrogramm/kg/Minute. Es gab zwischen den drei verschiedenen Dosisgruppen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die blutdrucksenkende Wirkung. Insgesamt 54 % der Patienten insgesamt benötigten außer Esmolol weitere Arzneimittel, um eine zufriedenstellende Blutdruckkontrolle zu erreichen. In dieser Hinsicht gab es keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Dosisgruppen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Verteilungshalbwertzeit von Esmololhydrochlorid ist mit ca. 2 Minuten sehr kurz. Das Verteilungsvolumen beträgt 3,4 l/kg.
Esmololhydrochlorid wird zu 55 % an Humanplasmaproteine gebunden, wohingegen die Bindung des Säuremetaboliten nur bei 10 % liegt.

Biotransformation

Esmololhydrochlorid wird durch Esterasen zu einem Säuremetaboliten (ASL-8123) und Methanol abgebaut. Dies geschieht mittels Hydrolyse der Estergruppe durch Esterasen in den Erythrozyten.
Der Stoffwechsel von Esmololhydrochlorid ist unabhängig von der Dosis im Bereich zwischen 50 und 300 Mikrogramm/kg/Minute.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Eliminationshalbwertzeit ungefähr 9 Minuten.
Die Gesamt-Clearance beträgt 285 ml/kg/Minute; sie hängt nicht vom Blutkreislauf der Leber oder eines anderen Organs ab. Esmololhydrochlorid wird über die Nieren ausgeschieden – teilweise unverändert (weniger als 2 % der verabreichten Menge) und teilweise als Säuremetabolit, der eine geringe (weniger als 0,1 % Esmolol) Beta-blockierende Wirkung besitzt. Der Säuremetabolit wird mit dem Harn ausgeschieden und hat eine Halbwertzeit von ungefähr 3,7 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Kinetik von Esmolol ist bei gesunden Erwachsenen linear, die Plasmakonzentration verhält sich proportional zur Dosis. Wenn keine Einleitungsdosis verwendet wird, werden bei Dosen von 50 bis 300 Mikrogramm/kg pro Minute innerhalb von 30 Minuten Steady-State-Blutspiegel erreicht.

Kinder und Jugendliche

An 22 pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 16 Jahren wurde eine pharmakokinetische Studie durchgeführt. Zunächst wurde eine Einleitungsdosis von 1.000 Mikrogramm/kg Esmolol verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion von 300 Mikrogramm/kg/Minute. Die beobachtete mittlere Gesamtkörper-Clearance betrug 119 ml/kg/Minute, das mittlere Verteilungsvolumen 283 ml/kg, und die mittlere terminale Eliminationshalbwertzeit 6,9 Minuten. Dies deutet darauf hin, dass die Kinetik von Esmolol bei Kindern ähnlich ist wie bei Erwachsenen. Es wurde jedoch eine hohe interindividuelle Variabilität beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien wurde keine teratogene Wirkung beobachtet. Beim Kaninchen wurde eine embryotoxische Wirkung beobachtet (erhöhte fetale Resorption), die vermutlich von Esmolol verursacht wurde. Diese Wirkung wurde bei Dosen beobachtet, die mindestens 10 Mal höher waren als die therapeutische Dosis. Es wurden keine Studien zur Wirkung von Esmolol auf die Fruchtbarkeit und zu peri- und postnatalen Wirkungen durchgeführt. Esmolol hat sich in mehreren in-vitro- und in- vivo-Untersuchungen als nicht mutagen herausgestellt. Die Sicherheit von Esmolol wurde nicht in Langzeitstudien untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure 99 %
Ethanol 96 %
Propylenglycol
Salzsäure zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke ad 10 ml.

6.2 Inkompatibilitäten

Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml ist nicht kompatibel mit Natriumbicarbonat (5%)-Lösung. Ebenfalls besteht chemische Inkompatibilität mit Furosemid, Diazepam und Thiopental.
Lösungen, die sich für die Rekonstitution des Produktes eignen, siehe Abschnitt 6.6.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

Lagerung nach Rekonstitution: Das geöffnete und verdünnte Präparat ist physikalisch-chemisch 24 Stunden bei 2 – 8° C stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt direkt nach dem Öffnen und dem Verdünnen verwendet werden. Sollte das nicht getan werden, ist der Anwender für die Verwendung und den Zustand der Lösung bei der Verabreichung verantwortlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Ampulle mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Ampulle besteht aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Bruchring am engen Teil der Ampulle.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht unverdünnt verabreicht werden.

Zur Verdünnung sind folgende Infusionslösungen geeignet:

- Glucose-Lösung (5%)
- Glucose (5%) in Ringer Lösung
- Glucose (5%) NaCl (0,45%)-Lösung
- Glucose (5%) NaCl (0,9%)-Lösung
- Laktathaltige Ringer-Lösung
- NaCl (0,45%) Lösung
- NaCl (0,9%) Lösung

Zur Herstellung der fertigen Esmolol Amomed 2500 mg / 10 ml Infusionslösung wird der Inhalt von zwei Ampullen in geeigneter i.v. Infusionslösung auf 500 ml (Endkonzentration 10mg/ml) verdünnt.

Alternativ kann zur Vermeidung von Natrium- und Volumsüberlastung eine Ampulle Esmolol Amomed 2500 mg/10 ml Konzentrat mit 40 ml eines geeigneten Lösungsmittels (siehe oben) auf 50 ml verdünnt und über eine Infusionspumpe infundiert werden. Infusionsgeschwindigkeit beachten (Endkonzentration 50 mg/ml).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Amomed Pharma, GmbH
A-1050 Wien

8. Zulassungsnummer

1–26830

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11. Jänner 2007

10. Stand der Information

Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.