

APROVADO EM 30-08-2016 INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Esmolol Hikma, 10 mg/ml, Solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro de solução contém 10 mg de cloridrato de esmolol, equivalente a 8,9 mg de esmolol.

Cada frasco de 10 ml de solução contém 100 mg de cloridrato de esmolol, equivalente a 89 mg de esmolol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução transparente, de incolor a amarela clara.

A solução tem um pH entre 4,5 e 5,5 e uma osmolalidade aproximada de 113 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Semolol Hikma está indicado em casos de taquicardia supraventricular (exceto síndromas de pré-excitação), e para o rápido controlo da frequência ventricular em doentes com fibrilhação auricular ou flutter auricular em períodos perioperatório e pós-operatório, ou outras circunstâncias onde um controlo de curto prazo da frequência ventricular com um agente de ação rápida seja necessário. Esmolol Hikma está também indicado nos casos de taquicardia e hipertensão que ocorram no período perioperatório e taquicardia sinusal não-compensatória para a qual, segundo a opinião do médico, a frequência cardíaca acelerada necessita de intervenção específica.

Esmolol Hikma não está indicado para utilização em crianças com idade até 18 anos (ver secção 4.2).

Esmolol Hikma não se destina à utilização em situações crónicas.

4.2 Posologia e modo de administração

Esmolol Hikma é uma solução de 10 mg/ml pronta a utilizar, recomendada para a administração intravenosa.

Esta forma de dosagem é utilizada para administrar a dose de carga ou a dose bólus adequada de Esmolol Hikma, utilizando uma seringa.

Taquiarritmia supraventricular

A dosagem de Esmolol Hikma nos casos de taquiarritmias supraventriculares deve ser determinada individualmente. Cada fase consiste numa dose de carga seguida de uma dose de manutenção. A dose de manutenção efetiva deve estar entre 50 e 200 microgramas/kg/minuto, ainda que já tenham sido utilizadas doses reduzidas de 25 como elevadas de 300 microgramas/kg/minuto.

Fluxograma para a iniciação e manutenção do tratamento

Perfusão de uma dose de carga de 500 microgramas /kg/minuto durante 1 minuto
SEGUIDA de perfusão de uma dose de manutenção de 50 microgramas/kg/minuto durante 4 minutos



Resposta
Manter a perfusão a
50 microgramas/kg/minuto

Resposta inadequada durante 5 minutos
Repetir a dose de 500 microgramas/kg/minuto durante 1 minuto

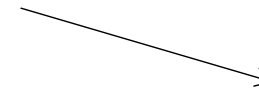
Aumentar a perfusão de manutenção para
100 microgramas/kg/minuto durante 4 minutos



Resposta
Manter a perfusão a
100 microgramas/kg/minuto

Resposta inadequada durante 5 minutos
Repetir a dose de 500 microgramas/kg/minuto durante 1 minuto

Aumentar a perfusão de manutenção para
150 microgramas/kg/minuto durante 4 minutos



Resposta
Manter a perfusão a
150 microgramas/kg/minuto

Resposta inadequada
Repetir a dose de 500 microgramas/kg/minuto durante 1 minuto

Aumentar a perfusão de manutenção para 200 microgramas/kg/minuto e manter

A dose de carga e as doses de manutenção de Esmolol Hikma para administração a doentes com diferentes pesos, estão referidas nas Tabela 1 e Tabela 2 respetivamente.

Tabela 1

Volume de Esmolol Hikma 10 mg/ml necessário para uma
DOSE DE CARGA INICIAL de 500 mcg/ kg/ minuto

	Peso do doente (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Volume (ml)	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6

Tabela 2

Volume de Esmolol Hikma 10 mg/ml necessário para fornecer
DOSES DE MANUTENÇÃO a velocidades de perfusão entre 12,5 e 300 mcg/ kg/ minuto

Peso do doente (kg)	Velocidade de perfusão						
	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
	Quantidade a administrar por hora para atingir a velocidade da dose (ml/h)						
40	3 ml/h	6 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	4.5 ml/h	9 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 ml/h	12 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	7.5 ml/h	15 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 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	72 ml/h	108 ml/h	144 ml/h	216 ml/h

Quando estiver próximo de alcançar a frequência cardíaca ou o parâmetro de segurança desejados (por exemplo, diminuição da tensão arterial), SUPRIMA a dose de carga e reduza o aumento da dose de perfusão de manutenção de 50 microgramas/kg/minuto para

25 microgramas/kg/minuto ou menos. Se necessário, o intervalo entre as fases de titulação pode ser aumentado de 5 para 10 minutos.

ATENÇÃO: As doses de manutenção superiores a 200 microgramas/kg/minuto não demonstraram contribuir para um aumento significativo da eficácia, e a segurança das doses acima dos 300 microgramas/kg/minuto não foi estudada.

Taquicardia e hipertensão no período perioperatório

Durante o tratamento para a taquicardia e hipertensão em período perioperatório, os regimes de doses podem variar:

Para o tratamento intraoperatório – durante a anestesia quando o controlo imediato é necessário:

- É administrada uma injeção por bólus de 80 mg durante 15 a 30 segundos, seguida de uma perfusão de 150 microgramas/kg/minuto. Titule a frequência de perfusão conforme necessário até 300 microgramas/kg/minuto. O volume de perfusão necessário para doentes com pesos diferentes é fornecido na Tabela 2.

Depois do doente acordar da anestesia

- É administrada uma perfusão de 500 microgramas/kg/minuto durante 4 minutos seguida de uma perfusão de 300 microgramas/kg/minuto. O volume de perfusão necessário para doentes com pesos diferentes é fornecido na Tabela 2.

Em situações de pós-operatório, quando houver tempo para a titulação

- É administrada uma dose de carga de 500 microgramas/kg/minuto durante mais de 1 minuto, antes de cada fase de titulação para produzir uma ação rápida. Utilize as fases de titulação de 50, 100, 150, 200, 250 e 300 microgramas/kg/minuto administradas durante mais de 4 minutos, interrompendo quando alcançar o efeito terapêutico desejado. O volume de perfusão necessário para doentes com pesos diferentes é fornecido na Tabela 2.

Potenciais efeitos a ter atenção durante a dosagem com Esmolol Hikma:

No caso de uma reação adversa, a dosagem de Esmolol Hikma pode ser reduzida ou descontinuada. Reações adversas farmacológicas devem ficar resolvidas em 30 minutos.

Se desenvolver uma reação no local de perfusão, deve ser utilizado um local de perfusão alternativo e devem tomar-se as precauções necessárias para prevenir a extravasão no local de perfusão.

A administração de Esmolol Hikma durante um período superior a 24 horas não foi completamente avaliada. Períodos de perfusão superiores a 24 horas devem apenas aplicar-se com extremo cuidado.

É recomendada a descontinuação gradual de Esmolol Hikma devido ao risco de ocorrer exacerbação da taquicardia e exacerbação da hipertensão. Como todos os betabloqueadores, devido aos efeitos de privação súbita não poderem ser excluídos a descontinuação súbita de perfusões de Esmolol Hikma deve ser feita com cuidado em doentes com doença das artérias coronárias (DAC).

Substituição da terapia com Esmolol Hikma por fármacos alternativos

Depois dos doentes alcançarem um controlo adequado da frequência cardíaca e um estado clínico estável, pode fazer-se a transição para fármacos alternativos (como por exemplo, antiarrítmicos ou antagonistas dos canais de cálcio).

Redução da dosagem:

Nos casos em que Esmolol Hikma é substituído por fármacos alternativos, o médico deve tomar especial atenção às instruções da rotulagem do fármaco alternativo selecionado e reduzir a dose de Esmolol Hikma da seguinte forma:

- Durante a primeira hora após a primeira dose do fármaco alternativo, reduza a frequência de perfusão de Esmolol Hikma para metade (50%).
- Após a administração da segunda dose do fármaco alternativo, monitorize a resposta do doente e, se o controlo positivo se mantiver durante a primeira hora, descontinue a perfusão de Esmolol Hikma.

Informação adicional sobre dosagem

Quando alcançar o efeito terapêutico ou o parâmetro de segurança desejados (por exemplo, diminuição da tensão arterial), interrompa a dose de carga e reduza a perfusão suplementar de 25 para 12,5 microgramas/kg/minuto.

Além disso, se necessário, aumente o intervalo entre as fases de titulação de 5 para 10 minutos.

O Esmolol Hikma deve ser descontinuado assim que a frequência cardíaca ou a tensão arterial se aproximem rapidamente ou ultrapassem um limite seguro e depois iniciado novamente, sem a perfusão de carga, numa dose mais baixa, depois da frequência cardíaca ou a tensão arterial registarem novamente valores aceitáveis.

Populações especiais

Idosos

Os idosos devem ser tratados com cuidado, começando com uma dose inferior.

Não foram realizados estudos especiais em idosos. Contudo, a análise de dados de 252 doentes com mais de 65 anos revelou não haver variações dos efeitos farmacológicos ocorridos, quando comparada com a análise de dados de doentes com menos de 65 anos.

Doentes com insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal deve ter-se especial cuidado quando Esmolol Hikma for administrado através de perfusão, uma vez que o metabolito ácido do Esmolol Hikma é excretado inalterado através dos rins. A excreção do metabolito ácido é significativamente reduzida em doentes com doença renal em fase terminal, com a semivida de eliminação aumentada para cerca de dez vezes a normal, e níveis plasmáticos consideravelmente elevados.

Doentes com insuficiência hepática

No caso de insuficiência hepática, não são necessárias precauções especiais, uma vez que as esterases nos eritrócitos têm uma função principal no metabolismo do Esmolol Hikma.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Esmolol Hikma em crianças até aos 18 anos não estão estabelecidas.

Por este motivo, Esmolol Hikma não está indicado para utilização em crianças com idade até 18 anos (ver secção 4.2). Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita uma recomendação para a posologia.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes ou outros beta-bloqueadores (sensibilidade cruzada entre beta-bloqueadores é possível) mencionados na secção 6.1.
- Bradicardia sinusal grave (menos de 50 batimentos por minuto).
- Síndrome do nódulo sinusal; perturbações de condutância nodal AV graves (sem pacemaker); bloqueio AV do grau II ou III.
- Choque cardiogénico.
- Hipotensão grave.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Administração intravenosa concomitante ou recente de verapamilo. Esmolol Hikma não pode ser administrado nas 48 horas após descontinuação do verapamil (ver secção 4.5).
- Feocromocitoma não tratado.
- Hipertensão pulmonar.
- Ataque asmático agudo.
- Acidose metabólica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Recomenda-se a monitorização contínua da tensão arterial e a execução de ECG em todos os doentes tratados com Esmolol Hikma.

A utilização de Esmolol Hikma para o controlo da resposta ventricular em doentes com arritmias supraventriculares deve ser feita com precauções quando o doente estiver

comprometido hemodinamicamente ou estiver a tomar outros medicamentos que diminuam um ou vários dos seguintes fatores: resistência periférica, enchimento do miocárdio, contractilidade miocárdica ou propagação do impulso elétrico no miocárdio. Apesar do rápido aparecimento e desaparecimento dos efeitos de Esmolol Hikma, podem ocorrer reações graves, incluindo perda de consciência, choque cardiogénico, paragem cardíaca. Foram notificadas algumas mortes em estados clínicos complexos, em que Esmolol Hikma foi presumivelmente utilizado para controlar a frequência ventricular.

O efeito secundário mais frequentemente observado é a hipotensão, que está relacionado com a dose, mas pode ocorrer com qualquer dose. Isto pode ser grave. No caso de ocorrer um episódio de hipotensão, a velocidade de perfusão deve ser diminuída ou, se necessário, descontinuada. A hipotensão geralmente é reversível (nos 30 minutos após descontinuação da administração de Esmolol Hikma). Em alguns casos podem ser necessárias intervenções adicionais para restabelecer a pressão sanguínea. Em doentes com uma tensão arterial sistólica baixa, é necessário um cuidado extra aquando do ajuste da dose e durante a perfusão de manutenção.

Com a utilização de Esmolol Hikma ocorreu bradicardia, incluindo bradicardia grave e paragem cardíaca. Esmolol Hikma deve ser usado com especial cuidado em doentes com baixas frequências cardíacas pré-tratamento e apenas quando os potenciais benefícios são considerados superiores aos riscos.

Esmolol Hikma está contraindicado em doentes com bradicardia sinusal grave pré-existente (ver secção 4.3). Se a pulsação diminuir para menos de 50-55 batidas por minuto em descanso e o doente sentir sintomas relacionados com bradicardia, a dosagem deve ser reduzida ou a administração interrompida.

A estimulação simpática é necessária para suportar a função circulatória nos casos de insuficiência cardíaca congestiva, e o bloqueio beta traz consigo o potencial risco de continuar a reduzir a pressão da contractilidade do miocárdio, originando falhas mais graves. A redução de pressão continuada do miocárdio com agentes beta-bloqueadores durante um período de tempo pode, em alguns casos, originar insuficiência cardíaca.

Deve-se ter cuidado na utilização de Esmolol Hikma em doentes com função cardíaca comprometida. Ao primeiro sinal ou sintoma da eminência de insuficiência cardíaca, a administração de Esmolol Hikma deve ser interrompida. Ainda que esta interrupção seja suficiente devido à semivida de eliminação curta do Esmolol Hikma, um tratamento específico deve também ser considerado (ver secção 4.9). Esmolol Hikma está contraindicado em doentes com insuficiência cardíaca descompensada (ver secção 4.3).

Devido ao efeito negativo sobre o tempo de condução, os beta-bloqueadores devem apenas ser administrados, com cuidado, a doentes com bloqueio cardíaco do grau I ou outro distúrbio da condução cardíaca (ver secção 4.3).

Esmolol Hikma deve ser utilizado com cuidado e apenas após pré-tratamento com bloqueadores dos recetores em doentes com feocromocitoma (ver secção 4.3).

É necessário cuidado quando Esmolol Hikma é usado para tratar hipertensão após hipotermia induzida.

Os doentes com doença broncoespástica não devem, de um modo geral, receber betabloqueadores.

Devido à seletividade e titulação beta-1 relativa, o Esmolol Hikma deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças broncoespásticas. Contudo, uma vez que a seletividade beta-1 não é absoluta, o Esmolol Hikma deve ser cuidadosamente titulado para obter a menor dose eficaz possível. No caso de broncoespasmo, a perfusão deve ser imediatamente interrompida e, se necessário, deve ser administrado um agonista beta-2.

Se o doente já utilizar um agente estimulador do recetor beta 2, pode ser necessário reavaliar a dose deste agente.

O Esmolol Hikma deve ser utilizado com precaução em doentes com um historial de sibilo ou asma.

Precauções

O Esmolol Hikma deve ser utilizado com precaução em diabéticos ou em caso de hipoglicemia.

A gravidade da hipoglicemia é inferior à observada com beta-bloqueadores menos cardioselectivos. Os beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas prodrómicos de uma hipoglicemia, como por exemplo uma taquicardia. Tonturas e sudorese, contudo, podem não ser afetadas. A utilização concomitante de beta-bloqueadores e agentes antidiabéticos pode aumentar o efeito dos agentes antidiabéticos (diminuição da glucose sanguínea) (ver secção 4.5).

Reações no local de perfusão ocorreram com o uso tanto de Esmolol Hikma 10 mg/ml como de 20 mg/ml. Estas reações incluíram inflamação e irritação no local de perfusão assim como reações mais graves tais como tromboflebite, necrose e empolamento, em particular quando associado com extravasão (ver secção 4.8). Desta forma, deve evitar-se a perfusão de Esmolol Hikma em veias pequenas ou através de um cateter butterfly. Se se desenvolver uma reação no local de perfusão deve ser usado um local de perfusão alternativo.

Os beta-bloqueadores podem aumentar o número e a duração dos ataques de angina de peito em doentes com angina de Prinzmetal, devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada pelo recetor alfa. Os beta-bloqueadores não seletivos não devem ser utilizados nestes doentes e os bloqueadores seletivos beta 1 devem apenas ser utilizados com extrema precaução.

Em doentes hipovolémicos, Esmolol Hikma pode atenuar taquicardia reflexa e aumentar o risco de colapso circulatório. Portanto, Esmolol Hikma deve ser usado com cuidado em tais doentes.

Em doentes com afeções circulatórias periféricas (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente), os beta-bloqueadores devem ser utilizados com especial cuidado, pois estas perturbações podem agravar-se.

Alguns beta-bloqueadores, especialmente os administrados intravenosamente, incluindo Esmolol Hikma, têm sido associados com aumentos dos níveis de potássio sérico e hipercalemia. O risco está aumentado em doentes com fatores de risco tais como compromisso renal e doentes em hemodiálise.

Os beta-bloqueadores podem aumentar a sensibilidade para com os alérgenos e a gravidade das reações anafiláticas. Doentes a usar beta-bloqueadores podem não ter resposta às doses usuais de epinefrina usadas no tratamento de reações anafiláticas ou anafilatóides (ver secção 4.5).

Os beta-bloqueadores têm sido associados com o desenvolvimento de psoríase ou erupções semelhantes à psoríase e com o agravamento da psoríase. Para doentes com psoríase ou historial de psoríase, a administração de beta-bloqueadores deve ser feita apenas depois da cuidadosa avaliação dos benefícios e riscos esperados.

Beta-bloqueadores como propranolol e metoprolol, podem mascarar certos sinais clínicos de hipertireoidismo (tal como taquicardia). A retirada abrupta da terapia existente com beta-bloqueadores em doentes com risco ou suspeita de desenvolverem tirotoxicose pode precipitar crise de tiroide e estes doentes têm de ser monitorizados com cuidado.

Este medicamento contém aproximadamente 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, i.e. é essencialmente 'livre de sódio'.

População pediátrica

A segurança e eficácia de cloridrato de esmolol em crianças não foram estabelecidas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Deve-se ter cuidado sempre que o Esmolol Hikma é utilizado com outro agente anti-hipertensor ou outros medicamentos que provoquem hipotensão ou bradicardia: os efeitos do Esmolol Hikma podem ser aumentados ou os efeitos secundários de hipotensão ou bradicardia podem ser exacerbados.

Os antagonistas dos canais de cálcio, como por exemplo o verapamilo e, em menor escala, o diltiazem, influenciam negativamente a contractilidade e a condução AV. Esta associação não deve ser administrada a doentes com anomalias de condução e Esmolol Hikma não deve ser administrado durante as 48 horas de descontinuação de verapamilo (ver secção 4.3).

Os antagonistas dos canais de cálcio, como por exemplo, os derivados de di-hidropridina (por exemplo, nifedipina) podem aumentar o risco de hipotensão. Em doentes com insuficiência cardíaca e que estejam a ser tratados com antagonista dos canais de cálcio, o tratamento com agentes beta-bloqueadores pode causar insuficiência cardíaca. É recomendada a titulação cuidada do Esmolol Hikma e a monitorização hemodinâmica adequada.

A utilização concomitante de Esmolol Hikma e fármacos antiarrítmicos de classe I (por exemplo, disopiramida, quinidina) e amiodarona pode potencialmente afetar o tempo de condução arterial e provocar efeitos inotrópicos negativos.

A utilização concomitante de Esmolol Hikma e insulina ou fármacos antidiabéticos de via oral, pode intensificar o efeito de redução da insulinemia (principalmente beta-bloqueadores não seletivos). O bloqueio com beta-adrenérgicos pode mascarar o aparecimento dos sinais de hipoglicemia (taquicardia), mas outras manifestações como tonturas e suores podem não ser mascaradas.

Fármacos anestésicos: em situações em que o estado de volémia do doente é incerto ou são utilizados fármacos anti-hipertensores concomitantemente, pode verificar-se uma atenuação da taquicardia reflexa e um aumento do risco de hipotensão. A utilização contínua de beta-bloqueadores reduz o risco de arritmia durante a indução e intubação. O anestesista deve ser informado no caso de o doente estar a receber um agente betabloqueador, para além do Esmolol Hikma. Os efeitos hipotensivos da inalação de agentes anestésicos podem aumentar na presença de Esmolol Hikma. A dosagem de cada agente pode ser modificada conforme necessário, para manter a hemodinâmica pretendida.

A associação de Esmolol Hikma com bloqueadores ganglionares pode aumentar os efeitos hipotensivos.

Os AINE podem diminuir os efeitos hipotensivos dos beta-bloqueadores.

Deve ter-se especial atenção aquando da utilização de floctafenina ou amisulpride concomitantemente com beta-bloqueantes.

A administração concomitante de antidepressivos tricíclicos, tal como imipramina e amitriptilina), barbitúricos e fenotiazinas (tal como clorpromazina), assim como outros agentes antipsicóticos (tal como clozapina),, podem aumentar o efeito de redução da tensão arterial. A dosagem de Esmolol Hikma deve ser ajustada por baixo para evitar hipotensão inesperada.

Durante a utilização de beta-bloqueadores, os doentes com risco de reações anafiláticas podem estar mais reativos à exposição alérgica (acidental, diagnóstica ou terapêutica). Os doentes a utilizar beta-bloqueadores podem não responder à dose normal de epinefrina usada para tratar reações anafiláticas (ver secção 4.4).

Os efeitos do Esmolol Hikma podem ser neutralizados por medicamentos simpaticomiméticos com atividade agonista beta-adrenérgica com administração concomitante. A dose de um ou outro agente pode ter de ser ajustada com base na resposta do doente ou considerado o uso alternativo de agentes terapêuticos alternativos.

Os agentes redutores de catecolaminas, como por exemplo a reserpina, podem ter um efeito aditivo, quando administrado com agentes beta-bloqueantes. Os doentes tratados simultaneamente com Esmolol Hikma e um redutor de catecolaminas, devem ser acompanhados de perto para detetar indícios de hipotensão ou bradicardia marcada, que pode levar a vertigens, síncope ou hipotensão ortostática.

A utilização de beta-bloqueadores com moxonidina ou agonistas alfa-2 (tal como a clonidina), aumenta o risco de exacerbação da hipertensão da retirada. Se a clonidina e moxonidina são utilizadas em associação com um beta-bloqueador ou ambos os tratamentos têm de ser descontinuados, o beta-bloqueador deve ser descontinuado primeiro e depois a clonidina ou moxonidina após alguns dias.

A utilização de beta-bloqueadores com derivados ergóticos pode resultar em vasoconstrição periférica grave e hipertensão.

Dados de um estudo de interação entre Esmolol Hikma e varfarina demonstraram que a administração concomitante de Esmolol Hikma e varfarina não altera os níveis plasmáticos de varfarina. As concentrações de Esmolol Hikma, contudo, foram paradoxalmente mais elevadas quando administradas com varfarina.

Quando a digoxina e Esmolol Hikma foram administrados concomitantemente por via intravenosa a voluntários normais, houve um aumento de 10-20% de concentração de digoxina no sangue em determinados momentos. A associação de glicósidos digitálicos e Esmolol Hikma pode aumentar o tempo de condução AV. A digoxina não afetou a farmacocinética do Esmolol Hikma.

Quando a interação entre morfina intravenosa e Esmolol Hikma foi estudada em indivíduos normais, não foi observado qualquer efeito nos níveis de morfina no sangue. Os níveis de sangue estabilizados de Esmolol Hikma aumentaram cerca de 46% na presença de morfina, mas nenhum outro parâmetro farmacocinético foi alterado.

O efeito de Esmolol Hikma na duração do bloqueio neuromuscular devido ao cloreto de suxametónio, foi estudado em doentes submetidos a cirurgia. O início do bloqueio neuromuscular devido ao cloreto de suxametónio não foi afetado pelo Esmolol Hikma, mas a duração do bloqueio neuromuscular foi prolongada de 5 para 8 minutos. Esmolol

Hikma prolongou moderadamente a duração clínica (18,6%) e o índice de recuperação (6,7%) de mivacúrio.

Ainda que as interações observadas em estudos com varfarina, digoxina, morfina ou cloreto de suxametônio não sejam de importância clínica relevante, o Esmolol Hikma deve ser titulado com cuidado em doentes a receber tratamento simultâneo com varfarina, digoxina, morfina ou cloreto de suxametônio.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes para determinar os possíveis efeitos nefastos de cloridrato de esmolol durante a gravidez. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O cloridrato de esmolol não é recomendado durante a gravidez.

Com base na ação farmacológica, e durante a última fase da gravidez, os efeitos secundários em relação ao feto e recém-nascido (especialmente hipoglicemia, hipotensão e bradicardia) devem ser considerados.

Se o tratamento com Esmolol Hikma for considerado necessário, o fluxo sanguíneo uteroplacentário e o crescimento do feto devem ser monitorizados. O recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorizado.

Amamentação

O cloridrato de esmolol não deve ser usado durante a amamentação.

Não é conhecido se o cloridrato de esmolol/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/crianças.

Fertilidade

Não existem dados em humanos sobre os efeitos do esmolol na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

No caso de ocorrência de efeitos indesejáveis, a dose de Esmolol Hikma pode ser reduzida ou descontinuada.

A maioria dos efeitos indesejáveis observados foi ligeira e transitória. O mais importante foi a hipotensão. Os seguintes efeitos indesejáveis são apresentados de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA (CSO) e respetiva frequência.

A frequência da ocorrência de eventos adversos é classificada como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muito raros ($< 1/10000$)

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raras	Desconhecidos
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia			Hipercalcemia Acidose metabólica
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão Ansiedade	Pensamento anômalo		
Nervous system disorders		Tonturas ¹ Sonolência Dor de cabeça Parestesia Atenção alterada Confusão Agitação	Síncope Convulsão Deficiência da fala		
Afeções oculares			Insuficiência visual		
Cardiac disorders			Bradicardia Bloqueio auriculoventricular Pressão arterial pulmonar aumentada Insuficiência cardíaca Extrasístoles ventriculares Ritmo nodal Angina pectoris	Paragem sinusal Assistolia	Ritmo Idioventricular acelerado Arterioespasmo coronário Paragem cardíaca
Vasculopatias	Hipotensão	Isquemia periférica Palidez	Tromboflebite ²		

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raras	Desconhecidos
		Rubor			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia Edema pulmonar Broncospasmo Sibilo Congestão nasal Roncos Ralas		
Doenças gastrointestinais		Náusea Vômitos	Disguesia Dispepsia Obstipação Boca seca Dores abdominais		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Diaforese ¹		Alteração da cor da pele ² Eritema ²	Necrose cutânea (causada por extravasão) ²	Psoríase ³ Angioedema Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor musculoesquelética ⁴		
Doenças renais e urinárias			Retenção urinária		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia Fadiga Reação no local de injeção. Reação no local de perfusão Inflamação do local de perfusão Tumefação no local de perfusão	Arrepios Pirexia Edema ² Dor ² Queimadura no local de perfusão Equimose no local de perfusão		Flebite no local de perfusão Vesículas no local de perfusão Empolamento ²

¹ Tonturas e diaforese estão associadas à hipotensão sintomática.

² Associado às reações no local de injeção e de perfusão.

³ Os beta-bloqueadores como classe farmacológica podem, em algumas situações, causar psoríase ou piorar o seu estado.

⁴ Incluindo dor no centro cápsular e costochondrite.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram observados casos de sobredosagem accidental com soluções concentradas de Esmolol Hikma. Alguns destes casos de sobredosagem revelaram-se fatais, enquanto outros originaram incapacidades permanentes. As doses de carga no intervalo de 625 mg a 2,5 g (12,5 a 50 mg/kg) foram fatais.

Sintomas

No caso de sobredosagem, os seguintes sintomas podem ocorrer: hipotensão grave, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, choque cardiogénico, paragem cardíaca, broncospasmo, insuficiência respiratória, perda de consciência que pode evoluir para coma, convulsões, náuseas, vómitos, hipoglicemia e hipercaliemia.

Tratamento

Devido à curta semivida de eliminação do Esmolol Hikma (aproximadamente 9 minutos), a primeira fase na gestão da toxicidade deve ser a interrupção da administração do fármaco.

O tempo necessário para os sintomas desaparecerem após a sobredosagem depende da quantidade de Esmolol Hikma administrado. Pode demorar mais do que 30 minutos a descontinuação dos níveis de doses terapêuticas de Esmolol Hikma. Pode ser necessário recorrer à ventilação assistida. Com base nos efeitos clínicos observados, devem ainda considerar-se as seguintes medidas gerais:

Bradicardia: deve ser administrado por via intravenosa atropina ou outro fármaco anticolinérgico. Se a bradicardia não puder ser convenientemente tratada, poderá ser necessário recorrer à colocação de um pacemaker.

Broncospasmo: devem ser administrados simpaticomiméticos beta-2 por nebulização. Caso não seja suficiente, pode ser considerada a utilização, por via intravenosa, de simpaticomiméticos beta-2 ou aminofilina.

Hipotensão sintomática: devem ser administrados, por via intravenosa, fluidos e/ou vasopressores.

Depressão cardiovascular ou choque cardíaco: podem ser administrados diuréticos ou simpaticomiméticos. A dose de simpaticomiméticos (dependendo dos sintomas: dobutamina, dopamina, noradrenalina, isoprenalina, etc.) depende do efeito terapêutico pretendido.

No caso de ser necessário tratamento adicional, os seguintes agentes podem ser administrados por via intravenosa, com base na situação clínica e opinião do profissional de saúde responsável pelo tratamento:

- atropina;
- agentes inotrópicos;
- iões de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.2.2 – Aparelho Cardiovascular. Antiarrítmicos. Bloqueadores Adrenérgicos beta (Classe II), código ATC: C07AB09

O Esmolol Hikma é um agente bloqueador do recetor andrenérgico seletivo beta (cardiosseletivo). Em doses terapêuticas, o Esmolol Hikma não tem qualquer atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) significativa ou atividade estabilizadora de membrana.

O cloridrato de esmolol, substância ativa de Esmolol Hikma, está quimicamente relacionado com a classe propanolamina fenoxi de beta-bloqueadores.

Com base nas suas propriedades farmacológicas, o Esmolol Hikma tem um início rápido e uma curta duração de ação, na qual a dose pode ser rapidamente ajustada.

Quando uma dose de carga apropriada é utilizada, são alcançados níveis sanguíneos estabilizados em 5 minutos. Contudo, o efeito terapêutico é alcançado antes da estabilização da concentração no plasma. A velocidade de perfusão pode então ser ajustada, para obter o efeito farmacológico pretendido.

O Esmolol Hikma apresenta o conhecido efeito hemodinâmico e eletrofisiológico característico dos beta-bloqueadores:

- Redução da frequência cardíaca em repouso ou durante exercício;
- Redução do aumento da frequência cardíaca originado pela isoprenalina;

- Aumento do tempo de recuperação do nó sinusal;
- Atraso na condução AV;
- Prolongamento do intervalo AV a um ritmo sinusal normal e durante a estimulação do átrio sem atraso no tecido His-Purkinje;
- Prolongamento do tempo PQ, indução do bloqueio AV de grau II;
- Prolongamento do período refratário funcional dos átrios e ventrículos;
- Efeito inotrópico negativo com fração de ejeção diminuída;
- Diminuição da tensão arterial.

População pediátrica

Um estudo farmacocinético/de eficácia não controlado foi levado a cabo em 26 doentes pediátricos com idades entre os 2 e os 16 anos, com taquicardia supraventricular (TSV).

Uma dose de carga de 1000 microgramas/kg de Esmolol Hikma foi administrada, seguida por uma perfusão contínua de 300 microgramas/kg/minuto. A TSV foi determinada em 65% dos doentes nos primeiros 5 minutos da administração de esmolol.

Num estudo de comparação de doses aleatorizado e não controlado, a eficácia foi avaliada em 116 doentes pediátricos com idades entre 1 semana e 7 anos com hipertensão, devido a reparação da coartação da aorta. Os doentes receberam uma perfusão inicial de 125 microgramas/kg, 250 microgramas/kg ou 500 microgramas/kg, seguida de uma perfusão contínua de 125 microgramas/kg/minuto, 250 microgramas/kg/minuto ou 500 microgramas/kg/minuto respetivamente. Não foi registada nenhuma diferença significativa no efeito hipotensivo entre os 3 grupos de dosagem. Sendo que 54% do total dos doentes necessitou de medicação adicional ao Esmolol Hikma para alcançar um controlo da tensão arterial satisfatório. Não houve nenhuma diferença aparente relativamente a este parâmetro entre os diferentes grupos de dosagem.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A cinética de esmolol mostrou ser linear em adultos saudáveis, a concentração no plasma é proporcional à dose. Se uma dose de carga não for utilizada, as concentrações estáveis no sangue serão alcançadas em 30 minutos, com doses de 50 a 300 microgramas/kg/minuto.

A semivida de distribuição do cloridrato de esmolol é muito rápida, sendo cerca de 2 minutos.

O volume de distribuição é de 3,4 l/kg.

O cloridrato de esmolol é metabolizado por esterases num metabolito ácido (ASL-8123) e metanol. Isto ocorre através da hidrólise do grupo éster, pelas esterases contidas nos eritrócitos.

O metabolismo do cloridrato de esmolol é independente quando a dose está entre 50 e 300 microgramas/kg/minuto.

O cloridrato de esmolol liga-se a 55% das proteínas plasmáticas humanas, comparado com o metabolito ácido que se liga apenas a 10%.

A semivida de eliminação após a administração intravenosa é de aproximadamente 9 minutos.

A depuração total é de 285 ml/kg/minuto; sendo independente da circulação hepática ou de qualquer outro órgão. O cloridrato de esmolol é excretado pelos rins, parcialmente inalterado (menos de 2% da dose administrada), e parcialmente como metabolito ácido que apresenta uma atividade beta-bloqueadora fraca (menos de 0,1% do esmolol). O metabolito ácido é excretado através da urina e tem uma semivida de cerca de 3,7 horas.

População pediátrica

Um estudo farmacocinético foi levado a cabo em 22 doentes pediátricos com idades entre os 3 e os 16 anos. Foi administrada uma dose de carga de 1000 microgramas/kg de Esmolol Hikma, seguida por uma perfusão contínua de 300 microgramas/kg/minuto. A média de depuração corporal total observada foi de 119 ml/kg/minuto, o volume médio de distribuição de 283 ml/kg e a média da semivida de eliminação terminal de 6,9 minutos, indicando que a cinética do Esmolol Hikma em crianças é semelhante à dos adultos. Contudo, foi observada grande variação entre os indivíduos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi observado qualquer efeito teratogénico em estudos em animais. No caso dos coelhos, foi observado um efeito tóxico embrionário (aumento da reabsorção fetal), provavelmente causado por Esmolol Hikma. Este efeito foi observado em doses pelo menos 10 vezes superiores à dose terapêutica. Não foram realizados estudos sobre o efeito de Esmolol Hikma na fertilidade nem nos períodos peri-natal e pós-natal. O Esmolol Hikma não revelou ser mutagénico nos vários sistemas de teste in vitro e in vivo. A segurança de Esmolol Hikma não foi examinada em estudos a longo prazo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajuste de pH e água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou com soluções de bicarbonato de sódio.

6.3 Prazo de validade

2 anos

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas entre 2 e 8° C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a não ser que a abertura da embalagem tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml em frasco para injetáveis de vidro âmbar tipo I com rolha de borracha de bromobutilo.

Embalagem: 10 frascos

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Para utilização única.

Evitar o contato com substâncias alcalinas.

Antes da administração a solução deve ser visualmente inspecionada quanto a partículas e alteração da cor. Apenas devem ser utilizadas as soluções transparentes e incolores ou ligeiramente coloridas. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.

Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A e 8B

Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO
DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO