

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CLORHIDRATO DE ESMOLOL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV
<b>Fortaleza:</b>	10 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 10 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-13-190-C07
<b>Fecha de Inscripción:</b>	14 de noviembre de 2013.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Clorhidrato de esmolol	10,0 mg*
Se adiciona un 10 % de exceso	
Cloruro de sodio	
Acetato de sodio trihidratado	
Ácido acético glacial	
Hidróxido de sodio	
Ácido clorhídrico	
Agua para inyección	
Nitrógeno	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

*Taquicardia Supra ventricular:* Clorhidrato de Esmolol Inyección está indicado en el control rápido de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular o flutter auricular en circunstancias perioperatorias, postoperatorias u otras emergentes donde el control a corto plazo de la frecuencia ventricular con un fármaco de acción rápida es deseable. Clorhidrato de Esmolol Inyección también está indicado en la taquicardia sinusal no compensatorio que, a criterio del médico, la aceleración del ritmo cardíaco requiere una intervención específica. Clorhidrato de Esmolol Inyección no está destinado para su uso en entornos crónicos donde se prevé la transferencia a otro agente.

Taquicardia Intraoperatorio y Postoperatorio y / o Hipertensión : Clorhidrato de Esmolol Inyección está indicado para el tratamiento de la taquicardia y la hipertensión que se producen durante la inducción y la intubación traqueal, durante la cirugía, en la emergencia de la anestesia y en el periodo postoperatorio, cuando a juicio del médico de intervención específica, se indica.

El uso de Clorhidrato de Esmolol Inyección para evitar tales acontecimientos no se recomienda.

**Contraindicaciones:**

Clorhidrato de Esmolol Inyección está contraindicado en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco mayor que primer grado, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca manifiesta, asma bronquial u otra enfermedad pulmonar obstructiva.

**Precauciones:**

Las concentraciones de infusión de 20 mg/ml se asociaron con irritación venosa grave, incluyendo tromboflebitis, que las concentraciones de 10 mg/ml. La extravasación de 20 mg/ml puede dar lugar a una reacción seria local y la posible necrosis de la piel. Las concentraciones superiores a 10 mg/ml o la infusión en venas pequeñas o a través de un catéter de mariposa deben ser evitadas. Debido a que el metabolito ácido de Clorhidrato de Esmolol Inyección se excreta principalmente sin cambio por el riñón, Clorhidrato de Esmolol Inyección se debe administrar con precaución en pacientes con función renal deteriorada. La vida media de eliminación del metabolito ácido se prolongó diez veces y el nivel en plasma se elevó considerablemente en pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Se debe tener cuidado en la administración intravenosa de Clorhidrato de Esmolol Inyección ya que el desprendimiento de la piel y la necrosis se han reportado en asociación con la infiltración y la extravasación de infusiones intravenosas.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Hipotensión: En los ensayos clínicos el 20 – 50 % de los pacientes tratados con Esmolol HCl han experimentado hipotensión, generalmente definida como presión sistólica menor de 90 mmHg y/o diastólica menor de 50 mmHg. Alrededor del 12 % de los pacientes han presentado síntomas (principalmente sudoración o mareos). La hipotensión puede ocurrir a cualquier dosis, pero se relaciona con la dosis, de modo que las dosis superiores a 200 mcg/kg/min (0,2 mg/kg/min) no se recomiendan. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados, sobre todo si baja la presión arterial previa al tratamiento. Disminución de la dosis o la terminación de la infusión revierte la hipotensión, generalmente dentro de 30 minutos.

Insuficiencia Cardíaca: La estimulación simpática es necesario en apoyo a la función circulatoria en la insuficiencia cardíaca congestiva y bloqueo beta conlleva el riesgo

potencial de una mayor contractilidad miocárdica y la precipitación más grave de la insuficiencia. La depresión continua del miocardio con agentes bloqueantes beta durante un período de tiempo puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardíaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardíaca inminente, Clorhidrato de Esmolol Inyección debe ser retirado. Aunque la supresión puede ser suficiente debido a la eliminación de vida media corta de Clorhidrato de Esmolol Inyección, un tratamiento específico también puede ser considerado. El uso de Clorhidrato de Esmolol Inyección para el control de la respuesta ventricular en pacientes con arritmias supraventriculares debe realizarse con cuidado cuando el paciente está comprometido hemodinámicamente o está tomando otros fármacos que disminuyen cualquiera o todos de los siguientes eventos: la resistencia periférica, el llenado del miocardio, la contractilidad miocárdica, o eléctrico impulso de propagación en el miocardio. A pesar de la rápida aparición y compensación de los efectos de Clorhidrato de Esmolol Inyección, varios casos de muerte se han reportado en complejos estados clínicos en los que Clorhidrato de Esmolol Inyección, fue presumiblemente utilizado para controlar la frecuencia ventricular.

Taquicardia Intraoperatorio y Postoperatorio y/o Hipertensión: Clorhidrato de Esmolol Inyección no debe ser utilizado como tratamiento para la hipertensión en pacientes en los que el incremento de la presión sanguínea es principalmente debido a la vasoconstricción asociada con hipotermia.

*Enfermedad Bronco espástica:* Los pacientes con enfermedades broncoespásticas no deberían, en general, recibir bloqueadores beta. Debido a su relativa selectividad  $\beta_1$  y tolerabilidad, Clorhidrato de Esmolol Inyección puede utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades broncoespásticas. Sin embargo, puesto que la selectividad  $\beta_1$  no es absoluta, Clorhidrato de Esmolol Inyección debe ser cuidadosamente ajustada para obtener la dosis efectiva más baja posible. En el caso de broncoespasmo, la infusión debe ser terminada inmediatamente, un agente estimulante  $\beta_2$  puede administrarse si las condiciones lo ameritan, pero debe utilizarse con especial precaución cuando los pacientes ya tienen frecuencias ventriculares rápidas.

Diabetes mellitus e Hipoglucemia: Esmolol HCl Inyección debe utilizarse con precaución en pacientes diabéticos que requieren un agente beta-bloqueador. Los beta bloqueadores pueden enmascarar la taquicardia que ocurre con la hipoglucemia, pero otras manifestaciones tales como mareos y sudoración no afectan de manera significativa

#### **Efectos indeseables:**

Las siguientes reacciones adversas están basadas en el uso de Clorhidrato de Esmolol en ensayos clínicos con 369 pacientes con taquicardia supraventricular y más de 600 pacientes con taquicardia intraoperatorio y postoperatorio incluidos en los ensayos clínicos. La mayoría de los efectos adversos observados en los ensayos clínicos controlados

establecidos han sido leves y transitorios. El efecto adverso más importante ha sido la hipotensión. Las muertes se han reportado en la experiencia post-comercialización las cuales ocurrieron durante complejas situaciones clínicas donde Clorhidrato de Esmolol fue presumiblemente utilizado para controlar la frecuencia ventricular de forma simple.

**Cardiovascular:** Hipotensión sintomática (sudoración, mareos) ocurrió en el 12 % de los pacientes y el tratamiento se interrumpió en un 11 %, aproximadamente la mitad de los cuales eran sintomáticos. Hipotensión asintomática se produjo en aproximadamente el 25 % de los pacientes. La hipotensión se presentó durante la infusión de Clorhidrato de Esmolol en el 63 % de estos pacientes y dentro de los 30 minutos después de la interrupción de la infusión en el 80 % de los pacientes restantes. Diaforesis acompañada de hipotensión en el 10 % de los pacientes. Isquemia periférica en aproximadamente el 1 % de los pacientes. Palidez, rubor, bradicardia (frecuencia cardíaca menor que 50 latidos por minuto), dolor de pecho, síncope, edema pulmonar y bloqueo cardíaco han sido reportados en menos del 1 % de los pacientes. Dos pacientes sin taquicardia supraventricular, pero con enfermedad arterial coronaria grave (post infarto de miocardio inferior o angina inestable) desarrollaron bradicardia severa / pausa sinusal / asistolia, los que fueron reversibles en ambos casos con la interrupción del tratamiento.

**Sistema Nervioso Central:** Mareos ha ocurrido en 3 % de los pacientes; somnolencia en, 3 % confusión, dolor de cabeza y agitación en aproximadamente el 2 % y la fatiga en aproximadamente el 1 % de los pacientes. Parestesia, astenia, depresión, pensamiento anormal, ansiedad, anorexia y mareo fueron reportados en menos del 1 % de los pacientes. Las convulsiones también se informaron en menos de 1 % de los pacientes, con una muerte.

**Respiratorio:** Broncoespasmo, sibilancias, disnea, congestión nasal, roncus y estertores ha sido reportado en menos del 1 % de los pacientes.

**Gastrointestinales:** Náuseas fue reportada en el 7 % de los pacientes. Se ha presentado vómito en aproximadamente 1 % de los pacientes. Dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca y molestias abdominales han ocurrido en menos del 1 % de los pacientes. Perversión del sabor también se ha descrito.

**Piel (sitio de infusión):** Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo inflamación e induración fue reportada en aproximadamente el 8 % de los pacientes. El edema, eritema, decoloración de la piel, ardor en el sitio de infusión, tromboflebitis y necrosis cutánea local de extravasación ocurrieron en menos del 1 % de los pacientes.

**Varios:** Cada uno de los siguientes ha sido reportado en menos del 1 % de los pacientes : retención urinaria, trastornos del habla, visión anormal, dolor medioescapular, escalofríos y fiebre.

**Posología y modo de administración:**

#### *Taquicardia Supra ventricular:*

En el tratamiento de la taquicardia supraventricular, las respuestas a Clorhidrato de Esmolol Inyección normalmente (más de 95 %) ocurren dentro del intervalo de 50 a 200 mcg/kg/min (0,05 a 0,2 mg/kg/min). La dosis eficaz media es de aproximadamente 100 mcg/kg/min (0,1 mg/kg/min) aunque las dosis tan bajas como 25 mcg/kg/min (0,025 mg/kg/min) han sido adecuadas en algunos pacientes. Dosis tan altas como 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) se han utilizado, pero estos proporcionan poco efecto añadido y una mayor tasa de efectos adversos por lo que no se recomiendan. La dosificación de Clorhidrato de Esmolol Inyección en la taquicardia supraventricular debe ser individualizada por valoración en el que cada paso consta de una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento.

Para iniciar el tratamiento de un paciente con taquicardia supraventricular, administrar una infusión de carga 500 mcg/kg/min (0,5 mg/kg/min) de Clorhidrato de Esmolol Inyección durante 1 minuto seguido de una infusión de mantenimiento de 4 minutos de 50 mcg/kg/min (0,05 mg/kg/min). Si un efecto terapéutico adecuado se observa durante los 5 minutos de la administración del fármaco, mantener la dosis de infusión de mantenimiento con ajustes periódicos arriba o hacia abajo según sea necesario. Si no se observa un efecto terapéutico adecuado, la misma dosis de carga se repite, durante 1 minuto seguido de un aumento de la velocidad de infusión de mantenimiento de 100 mcg/kg/min (0,1 mg/kg/min).

Continuar procedimiento de valoración como anteriormente, repitiendo la infusión de carga inicial de 500 mcg/kg/min (0,5 mg/kg/min) durante 1 minuto, sino aumentar la velocidad de infusión de mantenimiento durante los subsiguientes 4 minutos de 50 mcg/kg/min (0,05 mg/kg/min). Como la frecuencia cardíaca o la presión arterial deseada se aproxima, omitir las dosis posteriores de carga y valorar la dosis de mantenimiento arriba o hacia abajo hasta el punto final. También, si se desea, aumentar el intervalo entre los pasos a partir de 5 a 10 minutos.

Este régimen de dosificación específico no ha sido estudiado durante la operación y por el tiempo requerido para la valoración, puede no ser óptimo para uso intraoperatorio.

La seguridad de dosis superiores a 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) no se ha estudiado.

En el caso de una reacción adversa, la dosificación de Clorhidrato de Esmolol Inyección puede ser reducida o interrumpida. Si una reacción a la infusión sitio local se desarrolla, debe ser utilizada un sitio de infusión alternativo y se debe tener cuidado para evitar la extravasación. El uso de agujas de mariposa debe ser evitado.

No se ha informado que el cese abrupto de Clorhidrato de Esmolol Inyección en los pacientes produzca los efectos de la abstinencia que pueden ocurrir con la retirada brusca de los beta-bloqueantes después del uso crónico de la enfermedad arterial coronaria (CAD).

Sin embargo se debe tener precaución al utilizar en forma abrupta la interrupción de las infusiones de Clorhidrato de Esmolol Inyección en pacientes con CAD.

Después de lograr un adecuado control de la frecuencia cardiaca y un estado clínico estable en pacientes con taquicardia supraventricular, la transición a otros agentes antiarrítmicos tales como propranolol o digoxina puede lograrse. Una pauta recomendada para dicha transición es la siguiente, pero el médico debe considerar cuidadosamente las instrucciones de la etiqueta para el agente alternativo seleccionado:

Agente Alternativo	Dosificación
Propranolol hidrocloreuro	10 - 20 mg de 4 - 6 h
Digoxina	0.125 - 0.5 mg por 6 h ( oral o. intravenoso)

La dosificación de Clorhidrato de Esmolol Inyección debe reducirse como sigue:

1. 30 minutos después de la primera dosis del agente alternativo, reducir la velocidad de infusión de Clorhidrato de Esmolol Inyección a la mitad (50 %).
2. Después de la segunda dosis del agente alternativo, supervisar la respuesta del paciente y si el control es satisfactorio se mantiene durante la primera hora, interrumpa Clorhidrato de Esmolol Inyección.

El uso de infusiones de Clorhidrato de Esmolol Inyección hasta 24 horas ha sido bien documentado y, además, datos limitados a partir de 24 a 48 horas (n = 48) indican que Clorhidrato de Esmolol Inyección es bien tolerado hasta 48 horas.

**Taquicardia Intraoperatorio y Postoperatorio y / o Hipertensión:**

En los ajustes intraoperatorios y postoperatorios, no siempre es aconsejable valorar gradualmente la dosis de Clorhidrato de Esmolol Inyección a un efecto terapéutico. Por lo tanto, se presentan dos opciones de dosificación: la dosis de control inmediato y un control gradual cuando el médico tiene tiempo para valorar.

1. Control inmediato : Para el tratamiento intraoperatorio de la taquicardia y/o hipertensión administrar una dosis 80 mg (aproximadamente 1 mg/kg) en bolo durante 30 segundos seguido de una infusión 150 mcg/kg/min, si es necesario. Ajustar la velocidad de infusión según se requiera hasta 300 mcg /kg/min para mantener el ritmo del corazón deseado y/o la presión arterial.
2. Control gradual: Para taquicardia postoperatoria y la hipertensión, el esquema de administración es el mismo que el utilizado en la taquicardia supraventricular. Para iniciar el tratamiento administrar una infusión de dosis de carga de 500 mcg/kg/min de

Esmolol Clorhidrato de Esmolol Inyección durante 1 minuto, seguido de una infusión de mantenimiento de 4 minutos de 50 mcg/kg/min. Si no se observa un efecto terapéutico adecuado dentro de 5 minutos, repetir la misma dosis de carga y seguir con una infusión de mantenimiento incrementada a 100 mcg/kg/min. (Ver Taquicardia supraventricular).

Nota: Dosis más altas (250 a 300 mcg/kg/min) pueden ser requeridas para el control adecuado de la presión sanguínea que las utilizadas para el tratamiento de la taquicardia sinusal, fibrilación auricular y aleteo. Un tercio de los pacientes postoperatorios hipertensos necesitan estas dosis más altas.

#### COMPATIBILIDAD CON LOS LIQUIDOS COMUNMENTE USADOS POR VIA INTRAVENOSA:

Clorhidrato de Esmolol Inyección fue probado para compatibilidad con diez líquidos comúnmente utilizados por vía intravenosa a una concentración final de 10 mg de HCl de esmolol por ml. Se encontró que Clorhidrato de Esmolol era compatible con las siguientes soluciones y era estable durante al menos 24 horas a temperatura ambiente controlada o bajo refrigeración:

Dextrosa (5 %) Inyección

Dextrosa (5 %) en Inyección de Ringer lactato

Dextrosa (5 %) en Inyección de Ringer

Dextrosa (5 %) y Cloruro de sodio (0,45 %) Inyección

Dextrosa (5 %) y Cloruro sódico (0,9 %) para inyección

Inyección de Ringer Lactato

Cloruro de Potasio (40 mEq / litro) en dextrosa (5 %) Inyección

Cloruro de sodio (0,45 %) Inyección

Cloruro de sodio (0,9 %) Inyección

Clorhidrato de Esmolol inyección no fue compatible con Bicarbonato de Sodio (5 %) para inyección.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Las catecolaminas agotan los medicamentos, por ejemplo, reserpina, puede tener un efecto aditivo cuando se administra con los agentes bloqueadores beta. Por consiguiente los pacientes tratados con Clorhidrato de Esmolol Inyección y un eliminador de catecolaminas deben ser observados cuidadosamente para pruebas de bradicardia o hipotensión marcada, que puede resultar en vértigo, síncope o hipotensión postural.

Un estudio de la interacción entre Esmolol y warfarina mostró que la administración concomitante de ambos no altera los niveles de warfarina en plasma. Se administraron concentraciones de Esmolol equívocamente mayor cuando se administró con warfarina, pero esto no fue clínicamente importante.

Cuando digoxina y Esmolol se administraron concomitantemente por vía intravenosa a voluntarios normales, hubo un aumento de 10 a 20% en los niveles sanguíneos de digoxina a determinados tiempos. La digoxina no afectó a la farmacocinética de Esmolol. Cuando la morfina intravenosa y Esmolol fueron administrados concomitantemente en sujetos normales, no se observó ningún efecto en los niveles sanguíneos de morfina, pero los niveles sanguíneos estacionarios de Esmolol se incrementaron en un 46% en presencia de morfina. Otros parámetros farmacocinéticos no fueron cambiados.

El efecto de Esmolol sobre la duración del bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina fue estudiado en pacientes sometidos a cirugía. El inicio del bloqueo neuromuscular por succinilcolina no fue afectado por Esmolol, pero la duración del bloqueo neuromuscular se prolongó de 5 minutos a 8 minutos.

Aunque las interacciones observadas en estos estudios no parecen ser de gran importancia clínica, Clorhidrato de Esmolol Inyección se debe valorar con precaución en pacientes que están siendo tratados concomitantemente con digoxina, morfina, succinilcolina o warfarina.

Bajo la acción de bloqueadores beta, los pacientes con un historial de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida, ya sea accidental, diagnóstica o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina utilizadas para tratar la reacción alérgica.

Se debe tener precaución al considerar el uso de Esmolol y Verapamilo en pacientes con función miocárdica deprimida. Paros cardíacos fatales han ocurrido en pacientes tratados con ambos fármacos. Además, Esmolol no debe ser utilizado para controlar la taquicardia supraventricular en presencia de agentes que son vasoconstrictores e inotrópicos como la Dopamina, Epinefrina y Norepinefrina, debido al peligro de bloqueo de la contractilidad cardíaca cuando la resistencia vascular sistémica es alta.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Uso durante el embarazo: Aunque no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, el uso de Clorhidrato de Esmolol Inyección durante el parto se ha reportado que causa bradicardia fetal a pesar de la terminación de la infusión del fármaco. Clorhidrato de Esmolol Inyección debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Uso en lactancia: No se conoce si Clorhidrato de Esmolol Inyección se excreta en leche humana, sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra Clorhidrato de Esmolol Inyección a una mujer lactante.

Uso en niños: La seguridad y eficacia de Clorhidrato de Esmolol Inyección en niños no ha sido establecida.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se ha establecido.

**Sobredosis:**

La sobredosis de Clorhidrato de Esmolol Inyección puede causar un paro cardíaco. Además, la sobredosis puede producir bradicardia, hipotensión, disociación electromecánica y pérdida de la conciencia. Los casos de sobredosis accidentales masivas con Clorhidrato de Esmolol Inyección se han producido debido a errores de dilución. Algunas de estas sobredosis han sido mortales, mientras que otras fueron el resultado de la incapacidad permanente. Las dosis en bolo en el intervalo de 625 a 2500 mg (12,5 - 50 mg/kg) han sido mortales. Los pacientes que se han recuperado completamente de sobredosis tan alta de 1,75 g administrado, durante 1 minuto o dosis de 7,5 g administrado durante 1 hora para la cirugía cardiovascular. Los pacientes que sobrevivieron parecen ser aquellos, cuya circulación podría estar apoyada en la desaparición de los efectos de Clorhidrato de Esmolol Inyección.

Debido a su vida media de eliminación de aproximadamente 9-minutos, el primer paso en el tratamiento de la toxicidad debe ser interrumpir la infusión de Clorhidrato de Esmolol Inyección. Después, basándose en los efectos clínicos observados, las siguientes medidas generales también deben ser consideradas :

Bradicardia: La administración intravenosa de atropina u otro medicamento anticolinérgico.

Broncoespasmo: La administración intravenosa de un agente estimulante  $\beta_2$  y/o un derivado de la teofilina.

Insuficiencia Cardíaca: La administración intravenosa de un diurético y/o glucósidos digitálicos. En el shock resultante de la contractilidad cardíaca inadecuada, la administración intravenosa de Dopamina, Dobutamina, Isoproterenol o Amrinone puede ser considerado.

Hipotensión Sintomática: La administración intravenosa de líquidos y/o agentes presores.

**Propiedades farmacodinámicas.**

Los estudios de farmacología clínica en voluntarios normales han confirmado la actividad beta bloqueadora de Clorhidrato de Esmolol, mostrando reducción de la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio y la atenuación del aumento de la frecuencia cardíaca inducida por el isoproterenol. Los niveles sanguíneos de Clorhidrato de Esmolol han mostrado que se correlacionan con la extensión de bloqueo beta. Después de la terminación de la infusión, una recuperación sustancial de bloqueo beta se observa en 10 - 20 minutos.

En humanos, los estudios de electrofisiología, Clorhidrato de Esmolol produjo efectos típicos de un bloqueador beta: una disminución en el ritmo cardíaco, aumento de la longitud del ciclo sinusal, prolongación del tiempo de recuperación del nódulo sinusal, prolongación del intervalo AH durante el ritmo sinusal normal y durante la estimulación auricular y un aumento de la longitud de ciclo de Wenckebach anterógrado.

En pacientes sometidos a angiografía con radionúclidos, Clorhidrato de Esmolol, en dosis de 200 mcg/kg/ min (0,2 mg/kg/min), produjo reducciones en el ritmo cardíaco, la presión arterial sistólica, el producto frecuencia-presión, la fracción de eyección ventricular izquierda y derecha y en el índice cardíaco en reposo, que fueron de magnitud similar a los producidos por propranolol intravenoso (4 mg). Durante el ejercicio, Clorhidrato de Esmolol produjo reducciones en el ritmo cardíaco, el producto frecuencia-presión y en el índice cardíaco que también fueron similares a los producidos por el propranolol, pero produjo una caída significativamente mayor en la presión arterial sistólica. En pacientes sometidos a cateterismo cardíaco, la dosis terapéutica máxima de 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) de Clorhidrato de Esmolol produjo efectos similares y, además, fueron pequeños, clínicamente insignificante, los aumentos en el ventrículo izquierdo, la presión diastólica y la presión capilar pulmonar. A los 30 minutos después de la interrupción de la infusión de Clorhidrato de Esmolol, todos los parámetros hemodinámicos habían regresado a los niveles previos al tratamiento.

Taquicardia Supraventricular : En dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con comparaciones de Clorhidrato de Esmolol con placebo y propranolol, dosis de mantenimiento de 50 a 300 mcg/kg/min (0,05 a 0,3 mg/kg/min) de Clorhidrato de Esmolol se encontró que era más eficaz que el placebo y aproximadamente tan efectivo como el propranolol, en el tratamiento de la taquicardia supraventricular, fibrilación auricular y principalmente el aleteo auricular a dosis de 3 - 6 mg administradas por inyecciones en bolo. La mayoría de estos pacientes desarrollaron sus arritmias postoperatorias. Alrededor del 60 – 70 % de los pacientes tratados con Clorhidrato de Esmolol tuvo un efecto terapéutico deseado (ya sea una reducción de 20 % en la frecuencia cardíaca, una disminución de la frecuencia cardíaca a menos de 100 ppm o, raramente, la conversión a NSR) y aproximadamente el 95 % de los aquellos que respondieron lo hicieron a una dosis de 200 mcg/kg/min (0,2 mg/kg/min) o menos. La dosis media efectiva de Clorhidrato de Esmolol fue de aproximadamente 100 a 115 mcg/kg/min (0,1 a 0,115 mg/kg/min) en los dos estudios. Otros estudios multicéntricos controlados proporcionaron resultados esencialmente similares. En comparación con propranolol, aproximadamente 50 % de los pacientes, tanto para el grupo tratado con Clorhidrato de Esmolol y el grupo tratado con propranolol se administró digoxina concomitantemente. Las velocidades de respuesta fueron ligeramente superiores con ambos bloqueadores beta en los pacientes tratados con digoxina.

En todos los estudios ocurrieron reducciones significativas de la presión arterial en 20 – 50 % de los pacientes, identificados ya sea como reportes sobre reacciones adversas por los investigadores, o por observación de la presión sistólica inferior a 90 mmHg o la presión diastólica menor de 50 mmHg. La hipotensión fue sintomática (principalmente sudoración o mareos) en aproximadamente el 12 % de los pacientes y el tratamiento se

interrumpió en alrededor del 11 % de los pacientes, aproximadamente la mitad de los cuales eran sintomáticos. En comparación con propranolol, la hipotensión fue aproximadamente 3 veces más frecuente con Clorhidrato de Esmolol, 53 % frente a 17 %. La hipotensión fue rápidamente reversible con la disminución de la velocidad de infusión o después de la interrupción del tratamiento con Clorhidrato de Esmolol. Para ambos, Clorhidrato de Esmolol y propranolol, la hipotensión apareció con menos frecuencia en los pacientes que reciben digoxina concomitante.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Clorhidrato de Esmolol se metaboliza rápidamente por hidrólisis del enlace éster, principalmente por las esterasas en el citosol de las células rojas de la sangre y no por las colinesterasas plasmáticas o acetilcolinesterasa de la membrana de los eritrocitos. El aclaramiento corporal total en el hombre se encontró que era aproximadamente 20 L/kg/h, que es mayor que el gasto cardíaco, por lo que el metabolismo de Clorhidrato de Esmolol no está limitado por la velocidad del flujo sanguíneo de los tejidos metabolizantes, tales como el hígado o aquellos afectados por el flujo sanguíneo renal o hepático. Clorhidrato de esmolol tiene una vida media distribución rápida de alrededor de 2 minutos y una vida media de eliminación de aproximadamente 9 minutos.

Con la utilización de una dosis de carga apropiada, los niveles en sangre estacionarios de Clorhidrato de Esmolol para dosificaciones desde 50 a 300 mcg/kg/min (0,05 - 0,3 mg/kg/min) se obtienen dentro de 5 minutos. (El estado estacionario se alcanza en unos 30 minutos sin la dosis de carga). Los niveles en sangre estacionarios de Clorhidrato de Esmolol aumentan linealmente durante este intervalo de dosificación y la cinética de eliminación son independiente de la dosis por encima de este rango. Los niveles en sangre estacionarios sangre se mantienen durante la infusión, pero disminuye rápidamente después de la terminación de la infusión. Debido a su corta vida media, los niveles sanguíneos de Clorhidrato de Esmolol pueden ser rápidamente alterados por aumento o disminución de la velocidad de infusión y se elimina rápidamente por interrupción de la infusión.

Consecuentemente con la alta proporción en sangre basado en el metabolismo de Clorhidrato de Esmolol, menos de 2 % del medicamento se excreta sin cambios en la orina. Dentro de las 24 horas del final de la infusión, aproximadamente un 73 a 88 % de la dosis se ha encontrado en la orina como el metabolito ácido de Clorhidrato de Esmolol.

El metabolismo de Clorhidrato de Esmolol resulta en la formación del correspondiente ácido libre y metanol. El metabolito ácido se ha demostrado en animales que posee aproximadamente 1/1500 veces la actividad de Esmolol y en voluntarios normales sus niveles sanguíneos no se corresponden con el nivel del bloqueo beta. El metabolito ácido tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 3,7 horas y se excreta en la orina

con una aclaramiento aproximadamente equivalente a la velocidad de filtración glomerular. La excreción del metabolito ácido se reduce significativamente en los pacientes con enfermedad renal, con una vida media de eliminación mayor aproximadamente diez veces la normal y los niveles en plasma están considerablemente elevados.

Los niveles de metanol sangre, controlados en sujetos que recibieron Clorhidrato de Esmolol por más de 6 horas a 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) y 24 horas a 150 mcg/kg/min (0,15 mg/kg/min), los niveles endógenos aproximados fueron menos de 2 % de los niveles usualmente asociados con la toxicidad del metanol.

Se ha demostrado que Clorhidrato de Esmolol se enlaza en un 55 % a las proteínas del plasma humano, mientras que el metabolito ácido solamente en un 10 %.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Desechar cualquier remanente.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 30 de noviembre de 2017.