

BREVIBLOC®
cloridrato de esmolol

Solução injetável

250 mg/mL
10 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

BREVIBLOC®

cloridrato de esmolol

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

Brevibloc® 250 mg/mL: caixa contendo 10 ampolas de 10 mL.

Brevibloc® 10 mg/mL: caixa com 20 frascos-ampola de 10 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Brevibloc 250 mg/mL:

Cada mL contém:

cloridrato de esmolol 250 mg

veículo q.s.p..... 1 mL

(veículo: propilenoglicol, álcool etílico, ácido acético, acetato de sódio, hidróxido de sódio/ácido clorídrico e água para injetáveis)

Brevibloc 10 mg/mL

Cada mL contém:

cloridrato de esmolol 10 mg

veículo q.s.p..... 1 mL

(veículo: acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio/ácido clorídrico e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o controle rápido da frequência ventricular em paciente com fibrilação atrial ou "flutter" atrial em circunstâncias perioperatórias, pós-operatórias ou outras situações de emergência onde deseja-se um controle rápido com um agente de curta duração. **BREVIBLOC®** é também indicado na taquicardia sinusal não-compensatória, na qual, a critério médico, a frequência cardíaca acelerada necessita de intervenção específica. **BREVIBLOC®** não é recomendado para uso em condições crônicas onde se antecipa a transferência para outro agente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança do esmolol no tratamento da taquiarritmias supraventriculares, hipertensão no intra e pós-operatório e no controle da frequência cardíaca e pressão arterial na isquemia miocárdica.

Gray RJ. Managing critically ill patients with esmolol. An ultrashort-acting beta-adrenergic blocker. *Chest* 1988; 93: 398-403.

TAQUIARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Em um estudo multicêntrico realizado pelo Esmolol Research Group, esmolol se mostrou eficaz no manejo das taquiarritmias supraventriculares atingindo um controle clínico de 79% (116 de 147 pacientes). A dose de esmolol foi ajustada para conseguir uma diminuição de 15% da frequência cardíaca com uma dose máxima de 300 mcg/kg/minuto até a conversão para o ritmo sinusal. Os pacientes que apresentavam alto risco para desenvolver reações adversas com uso de betabloqueador apresentaram boa tolerância ao esmolol.

- The Esmolol Research Group. Intravenous esmolol for the treatment of supraventricular tachyarrhythmia: results of a multicenter, baseline-controlled safety and efficacy study in 160 patients. *Am Heart J* 1986; 112: 489-505.

Estudo realizado por Blansky demonstrou que esmolol apresentou eficácia clínica similar à amiodarona no tratamento agudo de taquiarritmias supraventriculares.

- Blanski L, Lutz J, Laddu A. Esmolol, the first ultra-short-acting intravenous beta blocker for use in critically ill patients. *Heart Lung*. 1988;17(1):80-9.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

O esmolol (em dose única entre 100 e 200 mg) quando utilizado para atenuar os efeitos hemodinâmicos da intubação orotraqueal apresentou eficácia comprovada em vários estudos clínicos.

- Ebert TJ, Berstein JS, Stowe DF, Roerig D, Kampine JP. Attenuation of hemodynamic responses to rapid sequence induction and intubation in healthy patients with a single bolus of esmolol. *J Clin Anesth* 1990;2:243-252.
- Oxom D, Knox JW, Hill J. Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Can J Anaesth* 1990; 37:206-209.

- ☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- ☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- ☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- ☐ **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

O cloridrato de esmolol tem a fórmula empírica $C_{16}H_{26}N_4O_4Cl$ e o peso molecular de 331,8 g. É um pó cristalino, de branco a opaco, relativamente hidrofílico, muito solúvel em água e facilmente solúvel em álcool. Seu coeficiente de partição (octanol/água) em pH 7,0 é de 0,42 comparados ao de 17,0 do propranolol. É uma solução apirrogênica, estéril, límpida, de incolor a amarelo claro.

Farmacologia Clínica

BREVIBLOC® é um agente bloqueador do receptor adrenérgico β_1 -seletivo (cardiosseletivo) com um rápido início de ação e duração muito curta, sem atividade simpatomimética intrínseca ou estabilizadora de membrana significativa em doses terapêuticas. Sua meia-vida de eliminação, após infusão intravenosa, é de aproximadamente 9 minutos. **BREVIBLOC®** inibe os receptores β_1 , localizados principalmente no músculo cardíaco, mas este efeito não é absoluto e em doses mais elevadas, ocorre a inibição dos receptores β_2 localizados principalmente na musculatura brônquial e vascular.

Farmacocinética e Metabolismo

BREVIBLOC® é rapidamente metabolizado por hidrólise da ligação éster, principalmente pelas esterases do citosol das hemácias e não pelas colinesterases plasmáticas ou pela acetilcolinesterase da membrana eritrocitária. A depuração corpórea total no homem é de cerca de 20 L/kg/h, que é muito maior do que o trabalho cardíaco; assim, o metabolismo do **BREVIBLOC®** não é limitado pela velocidade do fluxo sanguíneo dos tecidos de metabolização, tais como fígado, ou afetada pelo fluxo sanguíneo hepático ou renal. **BREVIBLOC®** tem uma meia-vida de distribuição rápida de aproximadamente 2 minutos e uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 9 minutos.

Usando uma dose de ataque apropriada, os níveis sanguíneos de equilíbrio do **BREVIBLOC®** para doses de 50-300 mcg/kg/min (0,05-0,3 mg/kg/min) são obtidos dentro de cinco minutos. (O equilíbrio é atingido em, aproximadamente, 30 minutos sem a dose de ataque).

Os níveis sanguíneos de equilíbrio do **BREVIBLOC®** aumentam linearmente acima desta faixa de dose e as cinéticas de eliminação são independentes da dose acima desta faixa.

Os níveis sanguíneos de equilíbrio são mantidos durante a infusão, mas diminuem rapidamente após seu término. Devido à sua meia-vida curta, os níveis sanguíneos do **BREVIBLOC®** podem ser rapidamente alterados pelo aumento ou diminuição da velocidade de infusão e rapidamente eliminados pela descontinuação da infusão.

Consistente com a alta velocidade de metabolismo estabelecido no sangue pelo **BREVIBLOC®**, menos de 2% da droga são excretados inalterados na urina. No intervalo de 24 horas do final da infusão, aproximadamente 73-88% da dose são eliminados pela urina como metabólito ácido de **BREVIBLOC®**.

O metabolismo do **BREVIBLOC®** resulta na formação do ácido livre correspondente e metanol. Foi demonstrado em animais que o metabólito ácido tem, aproximadamente, 111.500 da atividade do esmolol e, em voluntários normais, seus níveis sanguíneos não correspondem ao nível de betabloqueio. O metabólito ácido tem uma meia-vida de eliminação de, aproximadamente, 3,7 horas, sendo excretado na urina com uma velocidade de depuração aproximadamente equivalente à velocidade da filtração glomerular. A excreção do metabólito é significativamente diminuída em pacientes com disfunção renal, com aumento da meia-vida de eliminação de cerca de dez vezes em relação à de indivíduos normais, estando os níveis plasmáticos consideravelmente elevados.

Os níveis sanguíneos do metanol, monitorizados em indivíduos recebendo **BREVIBLOC®** por até 6 horas, na dose de 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min), e 24 horas, na dose de 150 mcg/kg/min (0,15 mg/kg/min), aproximaram-se dos níveis endógenos, tendo sido inferiores a 2% dos níveis geralmente associados com toxicidade do metanol.

BREVIBLOC® mostrou ligar-se em 55% às proteínas plasmáticas humanas, enquanto o metabólito ácido liga-se em apenas 10%.

Farmacodinâmica

Os estudos de farmacologia clínica em voluntários normais têm confirmado a atividade betabloqueadora do **BREVIBLOC®**, mostrando redução da frequência cardíaca em repouso e durante exercício e atenuação dos aumentos de frequência cardíaca induzidos pelo isoproterenol.

Os níveis sanguíneos do **BREVIBLOC®** correlacionam-se com a extensão de bloqueio β_1 . Após o término da infusão, observa-se uma recuperação substancial do bloqueio β_1 em 10-20 minutos.

Em estudos de eletrofisiologia humana, **BREVIBLOC®** produziu efeitos típicos de um betabloqueador: diminuição da frequência cardíaca, aumento na duração do ciclo sinusal, prolongamento do tempo de recuperação do nóculo sinusal, prolongamento do intervalo AH durante o ritmo sinusal normal e durante a frequência atrial e um aumento na duração do ciclo anterógrado de Wenckebach.

Em pacientes submetidos a angiografia radionuclídea, **BREVIBLOC®**, nas doses de 200 mcg/kg/min (0,2 mg/kg/min), produziu reduções na frequência cardíaca, na pressão arterial sistólica, no produto pressão/frequência, fração de ejeção ventricular esquerda e direita e índice cardíaco em repouso, que foram semelhantes em magnitude aos produzidos pelo propranolol intravenoso (4 mg). Durante o exercício, o **BREVIBLOC®** produziu reduções na frequência cardíaca, no produto pressão/frequência e índice cardíaco, que foram também semelhantes às produzidas pelo propranolol, mas provocou uma queda significativamente maior na pressão arterial sistólica. Em pacientes submetidos a cateterização cardíaca, a dose terapêutica máxima de 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) do **BREVIBLOC®** produziu efeitos semelhantes e, além disso, houve aumentos clinicamente não-significativos na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e pressão capilar pulmonar encunhada. Trinta minutos após a descontinuação da infusão de **BREVIBLOC®**, todos os parâmetros hemodinâmicos haviam retomado aos níveis pré-tratamento.

A cardiosseletividade relativa do **BREVIBLOC®** foi demonstrada em 10 pacientes portadores de asma leve. As infusões de **BREVIBLOC®** (100, 200 e 300 mcg/kg/min (0, 1, 0,2 e 0,3 mg/kg/min) produziram aumentos não-significativos na resistência específica das vias aéreas, em comparação com

placebo. Na dose de 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min), **BREVIBLOC®** produziu um ligeiro aumento na sensibilidade broncomotora a estímulos de ar seco. Esses efeitos não foram clinicamente significativos, sendo **BREVIBLOC®** bem tolerado por todos os pacientes.

Seis dos pacientes também receberam propranolol intravenoso, sendo que dois apresentaram broncoespasmo sintomático com a dose de 1 mg, necessitando de tratamento com broncodilatador. Outro paciente, tratado com propranolol, também experimentou broncoespasmo induzido por ar seco. Nenhum efeito adverso pulmonar foi observado nos pacientes com DPOC que receberam doses terapêuticas de **BREVIBLOC®** para tratamento de taquicardia supraventricular (51 pacientes) ou em condições perioperatórias (32 pacientes).

Taquicardia Supraventricular

Em dois estudos comparativos controlados, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos de **BREVIBLOC®** com placebo e propranolol, doses de manutenção de 50 a 300 mcg/kg/min (0,5 a 0,3 mg/kg/min) de **BREVIBLOC®** mostraram-se mais efetivas do que as de placebo e, aproximadamente tão eficazes quanto o propranolol, 3-6 mg administrado em injeções em bolo, no tratamento da taquicardia supraventricular, principalmente fibrilação atrial e "flutter" atrial. A maioria desses pacientes desenvolveu essas arritmias no período pós-operatório. Cerca de 60-70% dos pacientes tratados com **BREVIBLOC®** apresentaram o efeito terapêutico desejado (uma redução de 20% na frequência cardíaca, uma diminuição na frequência cardíaca para menos do que 100 bpm, ou raramente, conversão a RSN), sendo que, aproximadamente, 95% dos que responderam, o fizeram na dose de 200 mcg/kg/min (0,2 mg/kg/min) ou menos. A dose eficaz média do **BREVIBLOC®** foi de, aproximadamente, 100-115 mcg/kg/min (0,1-0,115 mg/kg/min) nos dois estudos. Outros estudos multicêntricos controlados em relação ao estado basal apresentaram resultados essencialmente semelhantes. Na comparação com propranolol, aproximadamente 50% dos pacientes em ambos os grupos, **BREVIBLOC®** e propranolol, eram concomitantemente tratados com digoxina. As velocidades de resposta foram ligeiramente maiores com ambos os betabloqueadores nos pacientes tratados com digoxina.

Em todos os estudos ocorreram diminuições significativas da pressão arterial em 20-50% os pacientes, que foram identificados tanto como relatos de reações adversas pelos investigadores, como pela observação de uma pressão sistólica inferior a 90 mm Hg ou pressão diastólica menor do que 50 mmHg. A hipotensão foi sintomática (principalmente diaforese ou tontura) em aproximadamente 12% dos pacientes, tendo a terapia sido descontinuada em, aproximadamente, 11 % dos pacientes, cerca da metade dos quais estava sintomática. Em comparação com o propranolol, a hipotensão foi aproximadamente 3 vezes mais frequente com **BREVIBLOC®** (53% vs. 17%). A hipotensão foi rapidamente reversível com a diminuição da velocidade de infusão ou após descontinuação da terapia com **BREVIBLOC®**. Tanto para **BREVIBLOC®** como para o propranolol, a hipotensão foi menos frequentemente relatada em pacientes recebendo digoxina concomitantemente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes portadores de bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco superior ao de primeiro grau, choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca manifesta. Também é contraindicado em casos de hipersensibilidade à droga ou aos componentes da fórmula.

Risco na gravidez: categoria C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Concentrações de infusão de 20 mg/mL foram mais associadas com irritação venosa e maior gravidade, incluindo tromboflebite, do que as concentrações de 10 mg/mL. O extravasamento de soluções a 20 mg/mL pode acarretar uma reação local grave e possível necrose de pele. Concentrações superiores a 10 mg/mL ou infusão em veias de pequeno calibre ou através de cateteres do tipo "butterfly" devem ser evitadas.

Devido ao fato de o metabólito ácido do **BREVIBLOC®** ser primariamente excretado inalterado pelo rim, **BREVIBLOC®** deve ser administrado com precaução a pacientes com função renal prejudicada. A meia-vida de eliminação do metabólito ácido foi prolongada em 10 vezes e o nível plasmático foi considerado elevado em pacientes com doença renal em estágio final.

Deve-se tomar cuidado na administração intravenosa do **BREVIBLOC®**, uma vez que têm sido relatados necrose e desprendimento da pele em associação com infiltração e extravasamento de infusões intravenosas.

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo à Fertilidade:

Devido seu uso a curto prazo, não foram conduzidos estudos sobre a carcinogenicidade, mutagenicidade ou reprodução com **BREVIBLOC®**.

Gravidez:

Estudos de teratogenicidade em ratas nas doses intravenosas de **BREVIBLOC®** de até 300 mcg/kg/min (3 mg/kg/min) (dez vezes a dose de manutenção humana máxima) por 30 minutos, diariamente, não produziram evidência de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade, enquanto que uma dose de 10.000 mcg/kg/min (10 mg/kg/min) produziu toxicidade materna e letalidade. Em coelhas, doses intravenosas diárias de até 10.000 mcg/kg/min (10 mg/kg/min) por 30 minutos não produziram evidência de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade, enquanto que uma dose de 2.500 mcg/kg/min (2,5 mg/kg/min) produziu toxicidade materna mínima e aumento das reabsorções fetais.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. **BREVIBLOC®** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. Portanto, o seu médico deve ser informado se estiver grávida ou amamentando.

Mulheres Lactantes:

Não se sabe se **BREVIBLOC®** é excretado no leite humano. Portanto, deve-se tomar cuidado quando **BREVIBLOC®** for administrado a mulheres que estão amamentando.

Uso Pediátrico:

A segurança e a eficácia do **BREVIBLOC®** em crianças não foram estabelecidas

Hipotensão:

Em ensaios clínicos, 20-50% dos pacientes tratados com **BREVIBLOC®** têm experimentado hipotensão, geralmente definida como pressão sistólica inferior a 90 mm Hg e/ou pressão diastólica inferior a 50 mm Hg. Aproximadamente 12% dos pacientes apresentam sintomatologia (principalmente diaforese ou tontura).

Pode ocorrer hipotensão com qualquer dose, mas esta é dose-relacionada, de forma que doses acima de 200 mcg/kg/min (0,2 mg/kg/min) não são recomendadas. Os pacientes devem ser monitorizados cuidadosamente, especialmente se a pressão arterial pré-tratamento estiver baixa. Geralmente, a redução da dose ou término da infusão reverte a hipotensão em 30 minutos.

Insuficiência Cardíaca:

A estimulação simpática é necessária no suporte da função circulatória na insuficiência cardíaca congestiva, sendo que o bloqueio beta traz consigo o risco potencial de deprimir ainda mais a contratilidade do miocárdio e precipitar uma insuficiência cardíaca mais grave. A depressão contínua do miocárdio com agentes betabloqueadores durante um certo período de tempo pode, em alguns casos, levar à insuficiência cardíaca.

Ao primeiro sinal ou sintoma de insuficiência cardíaca iminente, **BREVIBLOC®** deve ser interrompido. Embora a retirada possa ser suficiente devido a curta meia-vida de eliminação do **BREVIBLOC®**, também pode ser considerado um tratamento específico (ver SUPERDOSAGEM). O uso do **BREVIBLOC®** para controle da resposta ventricular em pacientes com arritmias supraventriculares deve ser conduzido com precaução quando o paciente está hemodinamicamente comprometido ou está tomando outras drogas que diminuem qualquer ou todos os seguintes parâmetros: resistência periférica, enchimento miocárdico, contratilidade miocárdica ou propagação do impulso elétrico no miocárdio. Apesar do rápido início e término dos efeitos do **BREVIBLOC®**, têm sido relatados vários casos de óbitos em estados clínicos complexos onde **BREVIBLOC®** estava sendo usado presumivelmente para controlar a frequência ventricular.

Taquicardia e/ou Hipertensão Intra e Pós-operatória:

BREVIBLOC® não deve ser empregado como tratamento para hipertensão em pacientes nos quais a pressão arterial aumentada seja primariamente devida à vasoconstrição associada com hipotermia.

Doenças Broncoespásticas:

PACIENTES COM DOENÇAS BRONCOESPÁSTICAS NÃO DEVEM, EM GERAL, RECEBER BETABLOQUEADORES. Devido a sua relativa seletividade e ajustabilidade beta, **BREVIBLOC®** pode ser usado com cuidado em pacientes com doenças broncoespásticas. Entretanto, como a seletividade beta₁ não é absoluta **BREVIBLOC®** deve ser cuidadosamente usado para obter-se a menor dose eficaz possível. No caso de broncoespasmo, a infusão deve ser imediatamente interrompida; um agente beta₂ estimulante pode ser administrado, se as condições o permitirem, mas ele deve ser usado com particular cuidado se os pacientes já apresentarem frequências ventriculares aceleradas.

Diabetes Mellitus e Hipoglicemia:

BREVIBLOC® deve ser usado com cuidado em pacientes diabéticos que necessitem de um agente betabloqueador. Os betabloqueadores podem mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia, mas outras manifestações, tais como tontura e sudorese, podem não ser significativamente afetadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Drogas que depletam catecolaminas, por exemplo, reserpina, podem ter um efeito aditivo quando administradas com agentes betabloqueadores. Pacientes tratados concomitantemente com **BREVIBLOC®** e um depletor de catecolaminas devem, portanto, ser cuidadosamente observados quanto à evidência de hipotensão ou bradicardia acentuada, que pode resultar em vertigem, síncope ou hipotensão postural.

Um estudo de interação entre **BREVIBLOC®** e varfarina mostrou que a administração concomitante de **BREVIBLOC®** e varfarina não altera os níveis plasmáticos de varfarina. Concentrações de **BREVIBLOC®** foram equivocadamente maiores quando administradas com varfarina, mas isso não é provavelmente de importância clínica.

Quando a digoxina e **BREVIBLOC®** foram administradas concomitantemente, por via intravenosa, a voluntários normais, houve um aumento de 10-20% nos níveis sanguíneos de digoxina em alguns intervalos de tempo. A digoxina não afetou a farmacocinética do **BREVIBLOC®**. Quando foram administrados, concomitantemente, morfina intravenosa e **BREVIBLOC®**, em indivíduos normais, não foi observado nenhum efeito nos níveis sanguíneos de morfina, mas os níveis sanguíneos de **BREVIBLOC®**, no equilíbrio, foram aumentados em 46% na presença da morfina. Nenhum outro parâmetro farmacocinético foi alterado.

O efeito do **BREVIBLOC®** na duração do bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina foi estudado em pacientes submetidos à cirurgia. O início do bloqueio neuromuscular pela succinilcolina não foi afetado pelo **BREVIBLOC®**, mas a duração do bloqueio neuromuscular foi prolongada de 5 a 8 minutos.

Embora as interações observadas nesses estudos não pareçam de grande importância clínica, **BREVIBLOC®** deve ser cuidadosamente ajustado em pacientes que estão sendo concomitantemente tratados com digoxina, morfina, succinilcolina ou varfarina.

Enquanto tratados com betabloqueadores, os pacientes com história de reação anafilática grave a uma série de alérgenos podem ser mais reativos a testes repetidos, sejam acidentais, diagnósticos ou terapêuticos. Tais pacientes podem não responder às doses usuais de epinefrina usadas para o tratamento de reações alérgicas.

Deve-se tomar cuidado quando se considerar o uso do **BREVIBLOC®** e do verapamil em pacientes com depressão da função miocárdica. Paradas cardíacas fatais ocorreram em pacientes recebendo ambas as drogas. Além disso, o **BREVIBLOC®** não deve ser usado para controlar a taquicardia supraventricular na presença de agentes que são vasoconstritores e inotrópicos, tais como dopamina, epinefrina e norepinefrina devido ao risco de bloqueio da contratilidade cardíaca quando a resistência vascular sistêmica é alta.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente controlada, entre 15°C e 30°C, protegido da luz. O congelamento não afeta adversamente o produto mas a exposição a temperaturas elevadas deve ser evitada.

O prazo de validade é de 24 meses para **BREVIBLOC®** ampola e frasco-ampola.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Características físicas e organolépticas:

O **Brevibloc®** apresenta-se como uma solução límpida, incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

BREVIBLOC® 250 mg/mL – solução injetável

A AMPOLA DE 250 mg/mL NÃO DEVE SER INJETADA DIRETAMENTE POR VIA INTRAVENOSA. ESSA FORMA DE DOSAGEM É UM CONCENTRADO DE UMA DROGA POTENTE QUE DEVE SER DILUÍDA ANTES DE SUA INFUSÃO. O **BREVIBLOC®** NÃO DEVE SER MISTURADO COM BICARBONATO DE SÓDIO. O **BREVIBLOC®** NÃO DEVE SER MISTURADO COM OUTRAS DROGAS ANTES DE SER DILUÍDO EM UM FLUIDO INTRAVENOSO ADEQUADO. (Ver Seção Compatibilidade abaixo).

Diluição: Prepare assepticamente uma infusão de 10 mg/mL adicionando duas ampolas de 250 mg/mL a um recipiente de 500 mL, ou uma ampola de 250 mg/mL a um recipiente de 250 mL de uma solução intravenosa compatível relacionada abaixo. (Remova o excedente antes de diluir conforme adequado). Isso leva a uma concentração final de 10 mg/mL. A solução diluída é estável durante, pelo menos, 24 horas em temperatura ambiente.

Observação: Concentrações de **BREVIBLOC®** superiores a 10 mg/mL são mais prováveis de produzir irritação na infusão contínua (ver Precauções).

BREVIBLOC® tem sido, entretanto, bem tolerado quando administrado através de uma veia central.

BREVIBLOC® 10 mg/mL – solução injetável

Esta apresentação é pré-diluída para fornecer a concentração pronta para uso de 10 mg/mL, recomendada para administração intravenosa de **BREVIBLOC®**. Pode ser utilizada para administrar as infusões de dose de ataque apropriada de **BREVIBLOC®** por seringa manual enquanto a infusão de manutenção está sendo preparada.

Quando se usar um frasco de 100 mg, a dose de ataque de 0,5 mg/kg/min para um paciente de 70 kg seria de 3,5 mL.

Taquicardia Supraventricular

No tratamento da taquicardia supraventricular, as respostas ao **BREVIBLOC®** geralmente ocorrem (mais de 95%) dentro da faixa de 50 a 200 mcg/kg/min (0,05 a 0,2 mg/kg/min). A dose eficaz média é de, aproximadamente, 100 mcg/kg/min (0,1 mg/kg/min), embora doses tão baixas quanto 25 mcg/kg/min (0,025 mg/kg/min) tenham sido adequadas em alguns pacientes. Doses tão elevadas quanto 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) têm sido usadas, mas apresentam um pequeno efeito adicional e uma taxa aumentada de efeitos adversos, não sendo recomendadas. A dose do **BREVIBLOC®** na taquicardia supraventricular deve ser ajustada, de tal forma que cada passo consiste de uma dose de ataque seguida por uma dose de manutenção.

Para iniciar o tratamento de um paciente com taquicardia supraventricular, infundir uma dose de ataque de 500 mcg/kg/min (0,5 mg/kg/min) durante um minuto seguida por uma infusão de manutenção de quatro minutos de 50 mcg/kg/min (0,05 mg/kg/min). Se for observado um efeito terapêutico adequado durante os cinco minutos de administração da droga, continuar com a infusão de manutenção com ajustes periódicos, aumentando-os ou diminuindo-os conforme necessário. Se não for observado um efeito terapêutico adequado, a mesma dose de ataque deve ser repetida por um minuto, seguida pelo aumento da infusão de manutenção para 100 mcg/kg/min (0,1 mg/kg/min).

Continue o procedimento de ajuste conforme acima, repetindo a infusão de ataque original de 500 mcg/kg/min (0,5 mg/kg/min) durante 1 minuto, mas aumente a taxa de infusão de manutenção durante os quatro minutos subsequentes em incrementos de 50 mcg/kg/min (0,05 mg/kg/min). À medida que se

aproxime da frequência cardíaca ou pressão arterial desejada, omita as doses de ataque subsequentes e aumente ou diminua a dose de manutenção até obtenção do objetivo. Também, se desejar, aumente o intervalo entre os passos de 5 para 10 minutos.

TEMPO	DOSE TESTE		DOSE DE MANUTENÇÃO	
	mcg/kg/min	mg/kg/min	mcg/kg/min	mg/kg/min
0-1	500	0,5		
1-5			50	0,05
5-6	500	0,5		
6-10			100	0,1
11-15	500	0,5		
15-			150	0,15
16-20	*	*	*200	*0,2
20-24			Dose ajustada para a frequência cardíaca ou outro objetivo clínico	

*Quando a frequência cardíaca desejada ou objetivo final for atingido, a infusão de ataque deve ser omitida e a infusão de manutenção usada para 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) ou dose inferior, conforme apropriado. Doses de manutenção acima de 200 mcg/kg/min (0,2 mg/kg/min) não demonstraram produzir benefícios adicionais significativos. O intervalo entre as etapas de ajuste pode ser aumentado.

Este esquema terapêutico específico não foi estudado intracirurgicamente, devido ao tempo necessário para o ajuste, podendo não ser o ideal para uso intracirúrgico.

A segurança de doses acima de 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) não foi estudada.

No caso de uma reação adversa, a dose de **BREVIBLOC®** deve ser reduzida ou descontinuada. Se houver uma reação no local da infusão, deve-se utilizar outro sítio de infusão, com os cuidados para impedir o extravasamento. O uso de agulhas tipo "butterfly" deve ser evitado.

Não foi relatado que a interrupção abrupta do **BREVIBLOC®** em pacientes produz efeitos de abstinência, o que pode ocorrer com a retirada abrupta de betabloqueadores após uso crônico em pacientes portadores de coronariopatias (DAC). Entretanto, ainda assim, é preciso tomar cuidado na descontinuação abrupta de infusões do **BREVIBLOC®** em pacientes coronariopatas.

Após atingir um controle adequado da frequência cardíaca e um estado clínico estável em pacientes portadores de taquicardia supraventricular, pode-se efetuar a transição para agentes antiarrítmicos alternativos tais como propranolol, digoxina ou verapamil. Uma diretriz recomendada para tal transição é fornecida abaixo, mas o médico deve considerar cuidadosamente as instruções da bula do agente alternativo selecionado:

Agente Alternativo	Dose
cloridrato de propranolol	10-20 mg a cada 4-6 horas
Digoxina	0,125- 0,5 mg a cada 6 horas (Via Oral ou Intravenosa)
Verapamil	80 mg a cada 6 horas

A dose de **BREVIBLOC®** deve ser reduzida de acordo com os seguintes parâmetros:

- Trinta minutos após a primeira dose do agente alternativo reduzir a taxa de infusão de **BREVIBLOC®** pela metade (50%).
- Após a segunda dose de um agente alternativo, monitorizar a resposta do paciente e se for mantido um controle satisfatório na primeira hora, descontinuar o **BREVIBLOC®**.

O uso de infusões de **BREVIBLOC®** até 24 horas foi bem documentado além disso, dados limitados de 24 - 48 horas (N=48) indicaram que **BREVIBLOC®** é bem tolerado até 48 horas.

Taquicardia e/ou Hipertensão Intra e Pós-operatória

Nas condições intra e pós-operatórias, nem sempre é aconselhável ajustar a dose de **BREVIBLOC®** lentamente para obter um efeito terapêutico. Portanto, são apresentadas duas opções de dose: dose para um controle imediato e um controle gradual, quando o médico tem tempo para realizar o ajuste.

1. Controle Imediato

Para tratamento da taquicardia e/ou hipertensão intra-operatória, administrar uma dose em bolo de 80 mg (aproximadamente 1 mg/kg) durante 30 segundos seguida por uma infusão de 150 mcg/kg/min, se necessário. Ajustar a velocidade de infusão conforme necessário até 300 mcg/kg/min para manter a frequência cardíaca e/ou pressão arterial desejada.

2. Controle Gradual

Para tratamento de taquicardia e hipertensão pós-operatória, o esquema terapêutico é o mesmo que o usado na taquicardia supraventricular. Para iniciar o tratamento, administra-se uma infusão da dose de ataque de 500 mcg/kg/min de **BREVIBLOC®** por um minuto, seguida por uma infusão de manutenção de quatro minutos de 50 mcg/kg/min. Se não for observado um efeito terapêutico adequado dentro de cinco minutos, repetir a mesma dose de ataque e continuar com uma infusão de manutenção aumentada para 100 mcg/kg/min (Ver acima, Taquicardia Supraventricular).

Observação: Doses mais altas (250-300 mcg/kg/min) podem ser necessárias para um controle adequado da pressão arterial do que as requeridas para o tratamento da fibrilação atrial, "flutter" e taquicardia sinusal. Um terço dos pacientes com hipertensão pós-operatória necessitam de doses elevadas.

Compatibilidade com os Fluidos Intravenosos Comumente Usados:

BREVIBLOC® foi testado quanto à compatibilidade com dez fluidos intravenosos comumente usados na concentração final de 10 mg de cloridrato de esmolol por mL. **BREVIBLOC®** mostrou-se compatível com as seguintes soluções, sendo estável durante, no mínimo 24 horas, em temperatura ambiente controlada ou sob refrigeração:

Injeção de dextrose (5%); Injeção de dextrose (5%) em ringer lactato; Injeção de dextrose (5%) em ringer; Injeção de dextrose (5%) em cloreto de sódio (0,45%); Injeção de dextrose (5%) em cloreto de sódio (0,9%); Injeção de ringer lactato; Injeção de cloreto de potássio (40 mEq/litro) em dextrose (5%); Injeção de cloreto de sódio (0,45%); Injeção de cloreto de sódio (0,9%).

BREVIBLOC® NÃO foi compatível com a Injeção de bicarbonato de sódio (5%).

Observação: Produtos medicamentosos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alteração da cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente assim o permitirem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os índices de reações adversas seguintes estão baseados no uso do **BREVIBLOC®** em ensaios clínicos envolvendo 369 pacientes com taquicardia supraventricular e mais de 600 pacientes intra e pós-operatórios envolvidos em ensaios clínicos.

A maioria dos efeitos adversos observados nas situações de ensaios clínicos controlados foi de natureza leve e transitória. O efeito adverso mais importante tem sido a hipotensão (ver no item ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES). Têm sido relatados óbitos na experiência pós-comercialização durante patologias clínicas complexas nas quais **BREVIBLOC®** estava sendo usado, presumivelmente, apenas para controlar a frequência ventricular (ver no item ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES/ Insuficiência Cardíaca).

Frequência das Reações Adversas:

Reação Muito comum (> 10%)

- Cardiovascular: hipotensão sintomática (diaforese, tontura); hipotensão assintomática

Reação comum (> 1% e ≤ 10%):

- Cardiovascular: isquemia periférica
- Sistema Nervoso Central: tonturas; sonolência; confusão, dor de cabeça e agitação.
- Gastrointestinal: náuseas.
- Pele (Local da Injeção): reações no local da injeção, incluindo inflamação e endurecimento.

Reação incomum (> 0,1% e ≤ 1%):

- Cardiovascular: palidez, ruborização, bradicardia (frequência cardíaca inferior a 50 batimentos por minuto), dor torácica, síncope, edema pulmonar e bloqueio cardíaco.
- Sistema Nervoso Central: fadiga, parestesia, astenia, depressão, pensamentos anormais, ansiedade, anorexia e delírio e convulsões.
- Respiratório: broncoespasmo, sibilos, dispneia, congestão nasal, ronco e crepitações.
- Gastrointestinal: vômitos, dispepsia, constipação, boca seca e desconforto abdominal.
- Pele (Local da Injeção): edema, eritema, descoloração da pele, queimação no local da infusão, tromboflebite e necrose de pele no local do extravasamento.
- Outros: retenção urinária, distúrbio da fala, distúrbios visuais, dor escapular mediai, calafrios, febre e alteração no paladar.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Toxicidade Aguda

Ocorreram raros casos de superdosagem acidental maciça de **BREVIBLOC®** devido a erros na diluição. Essas doses de 5.000-6.250 mcg/kg (5-6,25 mg/kg) do **BREVIBLOC®**, em bolos intravenosos, por 1-2 minutos, produziram hipotensão, bradicardia, tontura e perda de consciência. Os efeitos regrediram em 10 minutos, em alguns casos com administração de um agente pressor. Devido a sua meia-vida de eliminação de aproximadamente 9 minutos, o primeiro passo no tratamento da toxicidade deve ser a descontinuação da infusão de **BREVIBLOC®**.

Assim, com base nos efeitos clínicos observados, as seguintes medidas gerais devem ser consideradas:

Bradicardia

Administração intravenosa de atropina ou outra droga anticolinérgica.

Broncoespasmo

Administração intravenosa de um agente beta2-estimulante e/ou um derivado da teofilina.

Insuficiência Cardíaca

Administração intravenosa de um diurético e/ou digitálico glicosídico. No choque resultante da contratilidade cardíaca inadequada, deve ser cogitada a administração intravenosa de dopamina, dobutamina, isoproterenol ou amrinona.

Hipotensão Sintomática

Administração intravenosa de fluidos e/ou agentes pressores.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Nº de lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.

Reg. MS Nº 1.0298.0227

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo

CRF-SP Nº 10.446

SAC (SERVIÇO DE Atendimento ao Cliente): 0800 119 18

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira.

Marca registrada sob licença de Bristol Myers Squibb Company

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/06/2014.

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
26/06/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável Brevibloc® 250 mg/mL: caixa contendo 10 ampolas de 10 mL. Brevibloc® 10 mg/mL: caixa com 20 frascos-ampola de 10 mL.