

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brevibloc, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Brevibloc, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań zawiera 10 mg esmololu chlorowodoru w 1 ml. Każda fiolka z 10 ml zawiera 100 mg esmololu chlorowodoru.

Substancje pomocnicze: niniejszy produkt leczniczy zawiera około 1,22 mmol (lub 28 mg) sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego.

Roztwór ma pH od 4,5 do 5,5 i osmolarność około 300 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Brevibloc jest wskazany w częstoskurczu nadkomorowym (z wyjątkiem zespołów preekscytacji) oraz do szybkiej kontroli czynności skurczowej komór u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w okresie okołoperacyjnym, pooperacyjnym lub w innych przypadkach, gdy konieczna jest krótkotrwała kontrola czynności skurczowej komór za pomocą środka o krótkim działaniu. Produkt Brevibloc jest wskazany także w częstoskurczu i nadciśnieniu tętniczym, występujących w okresie okołoperacyjnym oraz w częstoskurczu zatokowym innym niż wyrównawczy, gdy według opinii lekarza szybka częstość akcji serca wymaga specyficznej interwencji.

Produkt Brevibloc nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku do 18 lat (patrz punkt 4.2). Produkt Brevibloc nie jest wskazany do stosowania w stanach przewlekłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań Brevibloc 10 mg/ml to gotowy do użycia roztwór o stężeniu 10 mg/ml, zalecany do podawania dożylnego.

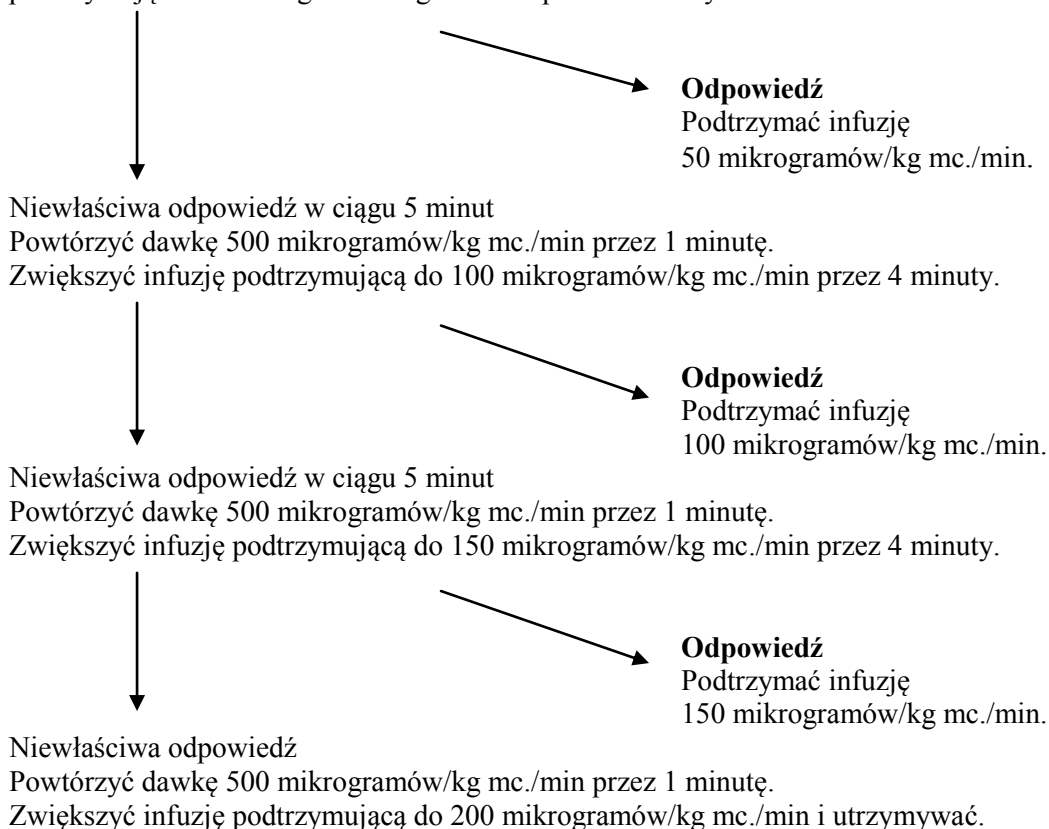
Taka forma dawkowania służy do podawania odpowiedniej dawki nasycającej produktu Brevibloc lub dawki w bolusie za pomocą strzykawki.

Częstoskurcz nadkomorowy

Dawka produktu Brevibloc w częstoskurczach nadkomorowych powinna być dostosowywana indywidualnie. Każdy etap składa się z dawki nasycającej, a następnie z dawki podtrzymującej. Skuteczna dawka podtrzymująca wynosi od 50 do 200 mikrogramów/kg mc./min, chociaż stosowane są dawki tak małe jak 25 oraz tak duże jak 300 mikrogramów/kg mc./min.

Schemat rozpoczęcia i podtrzymania leczenia

Infuzja dawki nasycającej 500 mikrogramów/kg mc./min przez 1 minutę, A NASTĘPNIE infuzja podtrzymująca 50 mikrogramów/kg mc./min przez 4 minuty.



Dawka nasycająca i dawki podtrzymujące produktu Brevibloc do podania pacjentom o różnej masie są przedstawione odpowiednio w Tabeli 1 i Tabeli 2

Tabela 1

Objętość produktu Brevibloc 10 mg/ml wymagana jako POCZĄTKOWA DAWKA NASYCAJĄCA 500 mikrogramów/kg mc./min

| | Masa pacjenta (kg) | | | | | | | | |
|---------------|--------------------|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|
| | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 |
| Objętość (ml) | 2 | 2,5 | 3 | 3,5 | 4 | 4,5 | 5 | 5,5 | 6 |

Tabela 2

Objętość produktu Brevibloc 10 mg/ml wymagana do podania DAWKI PODTRZYMUJĄCEJ przy szybkości infuzji pomiędzy 12,5 i 300 mikrogramów/kg mc./min

| Masa pacjenta (kg) | Szybkość infuzji | | | | | | |
|--------------------|---|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 12,5 mikrogramów/kg mc./min | 25 mikrogramów/kg mc./min | 50 mikrogramów/kg mc./min | 100 mikrogramów/kg mc./min | 150 mikrogramów/kg mc./min | 200 mikrogramów/kg mc./min | 300 mikrogramów/kg mc./min |
| | Ilość do podania na godzinę w celu osiągnięcia szybkości podania (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 |

Po osiągnięciu pożądanej częstości akcji serca lub punktu końcowego bezpieczeństwa (np. obniżonego ciśnienia krwi), należy POMINĄĆ dawkę nasycającą i zredukować zwiększoną dawkę w infuzji podtrzymującej z 50 mikrogramów/kg mc./min do 25 mikrogramów/kg mc./min lub niżej. W razie potrzeby odstęp między kolejnymi etapami dostosowywania można zwiększyć z 5 do 10 minut.

UWAGA: Nie wykazano znaczącego zwiększenia korzyści przy zastosowaniu dawek podtrzymujących większych niż 200 mikrogramów/kg mc./min i nie badano bezpieczeństwa dawek większych niż 300 mikrogramów/kg mc./min.

Częstoskurcz i nadciśnienie tętnicze w okresie okołoperacyjnym

W przypadku okołoperacyjnego leczenia częstoskurczu i nadciśnienia schemat dawkowania może się różnić w następujący sposób:

W leczeniu śródoperacyjnym – podczas znieczulenia, gdy wymagana jest natychmiastowa kontrola:

- Wstrzyknięcie dożylnie (bolus) 80 mg jest podawane przez 15 do 30 sekund, a następnie 150 mikrogramów/kg mc./min w infuzji. Dostosować szybkość infuzji zgodnie z potrzebą, do 300 mikrogramów/kg mc./min. Objętość infuzji wymaganej dla pacjentów o różnej masie przedstawiono w Tabeli 2.

Po wybudzeniu ze znieczulenia

- Infuzja 500 mikrogramów/kg mc./min jest podawana przez 4 minuty, a następnie 300 mikrogramów/kg mc./min w infuzji. Objętość infuzji wymaganej dla pacjentów o różnej masie przedstawiono w Tabeli 2.

W okresie pooperacyjnym, gdy jest czas na dostosowanie dawkowania

- Dawka nasycająca 500 mikrogramów/kg mc./min jest podawana przez 1 minutę przed każdym etapem dostosowania, w celu uzyskania szybkiego początku działania. Należy dostosować dawkę przez podawanie kolejno 50, 100, 150, 200, 250 i 300 mikrogramów/kg mc./min przez 4 minuty i zatrzymanie podawania na dawce wywołującej pożądany efekt terapeutyczny. Objętość infuzji wymaganej dla pacjentów o różnej masie przedstawiono w Tabeli 2.

Potencjalne skutki, o których należy wiedzieć podczas dawkowania produktu Brevibloc:

W przypadku wystąpienia reakcji niepożądej, dawkę produktu Brevibloc można zmniejszyć lub produkt odstawić. Niepożądane reakcje farmakologiczne powinny ustąpić w ciągu 30 minut.

W przypadku wystąpienia odczynu w miejscu infuzji, należy wybrać inne miejsce infuzji oraz zachować ostrożność, aby zapobiec wynaczynieniu.

Podawanie produktu Brevibloc dłużej niż 24 godziny nie było poddawane dokładnej ocenie. Infuzje trwające ponad 24 godziny powinny być stosowane jedynie z zachowaniem ostrożności.

Ze względu na ryzyko nawrotu częstoskurczu i nadciśnienia zaleca się kończenie infuzji stopniowo. Podobnie jak w przypadku wszystkich beta-adrenolityków nie można wykluczyć objawów z odstawienia, dlatego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca należy zachować ostrożność podczas nagłego odstawienia produktu Brevibloc.

Zastępowanie terapii produktem Brevibloc przez alternatywne produkty lecznicze

Po uzyskaniu pożądanej kontroli akcji serca oraz stabilizacji stanu klinicznego, można w odpowiedni sposób przejść na alternatywne produkty lecznicze (takie jak leki przeciwarrytmiczne lub antagoniści kanału wapniowego).

Zmniejszanie dawki:

Gdy produkt Brevibloc ma zostać zastąpiony alternatywnymi produktami leczniczymi, lekarz powinien starannie zapoznać się ze sposobem stosowania wybranych alternatywnych produktów leczniczych i zmniejszyć dawkę produktu Brevibloc w następujący sposób:

- W ciągu pierwszej godziny po podaniu pierwszej dawki alternatywnego produktu leczniczego należy zmniejszyć prędkość infuzji produktu Brevibloc o połowę (50%).
- Po podaniu drugiej dawki alternatywnego produktu leczniczego należy monitorować odpowiedź pacjenta i w przypadku utrzymania zadowalającej kontroli przez pierwszą godzinę, przerwać infuzję produktu Brevibloc.

Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania

Po osiągnięciu pożądanego efektu terapeutycznego lub punktu końcowego bezpieczeństwa (np. obniżone ciśnienie krwi) należy pominąć dawkę nasycającą i stopniowo zmniejszać dawkę infuzji podtrzymującej do wartości od 12,5 mikrograma/kg mc./min do 25 mikrogramów/kg mc./min.

Ponadto, w razie potrzeby, odstępy między etapami dostosowywania dawki należy zwiększyć z 5 do 10 minut.

Jeżeli częstość akcji serca lub ciśnienie krwi gwałtownie osiągną lub przekroczą poziom bezpieczeństwa, należy odstawić produkt Brevibloc, a następnie wznowić podanie w mniejszej dawce z pominięciem infuzji nasycającej, gdy częstość akcji serca lub ciśnienie krwi powrócą do dopuszczalnego poziomu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku należy leczyć z zachowaniem ostrożności, zaczynając od mniejszej dawki.

Nie przeprowadzono specjalnych badań u osób w podeszłym wieku. Analiza danych uzyskanych od 252 pacjentów w wieku powyżej 65 lat wskazuje jednak na brak różnic działania farmakodynamicznego w porównaniu z danymi uzyskanymi u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Brevibloc w infuzji, ponieważ kwaśny metabolit produktu Brevibloc jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. Wydalanie kwaśnego metabolitu jest znacząco obniżone u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przy czym jego okres półtrwania eliminacji jest około 10-krotnie dłuższy w warunkach prawidłowych, a stężenie w osoczu jest znacznie podwyższone.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie są konieczne specjalne środki ostrożności, które należy zachować w przypadku niewydolności wątroby, ponieważ główną rolę w metabolizmie produktu Brevibloc odgrywają esterazy krwinek czerwonych.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Brevibloc u dzieci w wieku do 18 lat. Dlatego produkt Brevibloc nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.1). Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można udzielić zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne beta-adrenolityki (możliwa jest nadwrażliwość krzyżowa między beta-adrenolitykami)
- Ciężka bradykardia zatokowa (poniżej 50 uderzeń na minutę)
- Zespół chorego węzła zatokowego; ciężkie zaburzenia przewodzenia węzła przedsionkowo-komorowego (bez stymulatora); blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia
- Wstrząs kardiogeny

- Ciężkie niedociśnienie tętnicze
- Zdekompensowana niewydolność serca
- Jednoczesne lub zastosowane w ostatnim czasie dożylne podanie werapamilu. Produktu Brevibloc nie wolno podawać w ciągu 48 godzin od odstawienia werapamilu (patrz punkt 4.5).
- Nieleczony guz chromochłonny
- Nadciśnienie płucne
- Ostry napad astmy oskrzelowej
- Kwasica metaboliczna

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

U wszystkich pacjentów leczonych produktem Brevibloc zaleca się stałe monitorowanie ciśnienia krwi oraz zapisu EKG.

Stosowanie produktu Brevibloc do kontroli odpowiedzi komorowej u pacjentów z arytmiami nadkomorowymi należy podjąć z zachowaniem ostrożności, gdy pacjent jest niewydolny hemodynamicznie lub przyjmuje inne produkty zmniejszające którykolwiek lub wszystkie z wymienionych parametrów: opór obwodowy, napełnianie mięśnia sercowego, kurczliwość mięśnia sercowego lub przewodzenie impulsów elektrycznych w mięśniu sercowym. Pomimo szybkiego początku i ustępowania działania produktu Brevibloc, mogą wystąpić ciężkie reakcje, w tym utrata przytomności, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie akcji serca. Odnotowano kilka przypadków śmierci w skomplikowanych stanach klinicznych, gdy produkt Brevibloc prawdopodobnie zastosowano do kontroli rytmu komór.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym jest niedociśnienie tętnicze, które jest zależne od dawki, ale może wystąpić przy każdej dawce. To działanie może mieć ciężki charakter.

W przypadku wystąpienia epizodu niedociśnienia tętniczego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub w razie potrzeby przerwać podawanie. Niedociśnienie jest zazwyczaj przemijające (w ciągu 30 minut od zaprzestania podawania produktu Brevibloc). W niektórych przypadkach mogą być konieczne dodatkowe działania w celu przywrócenia prawidłowego ciśnienia krwi. U pacjentów z niskim ciśnieniem skurczowym krwi należy zachować dodatkową ostrożność podczas dostosowywania dawki i podczas infuzji podtrzymującej.

Podczas stosowania produktu Brevibloc występowała bradykardia, w tym ciężka bradykardia oraz zatrzymanie akcji serca. U pacjentów z wolną czynnością serca przed leczeniem, Brevibloc należy stosować ze szczególną ostrożnością i jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Brevibloc jest przeciwwskazany u pacjentów z wcześniej istniejącą ciężką bradykardią zatokową (patrz punkt 4.3). Jeżeli szybkość tętna spada poniżej 50–55 uderzeń na minutę w spoczynku i pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć lub przerwać podawanie.

Stymulacja współczulna jest niezbędna w celu podtrzymania czynności układu krążenia w zastoinowej niewydolności serca. Blokada receptorów beta niesie potencjalne ryzyko dalszego zmniejszenia

kurczliwości mięśnia sercowego i w konsekwencji cięższej niewydolności. Dalsze osłabienie kurczliwości mięśnia sercowego lekami blokującymi receptory beta przez pewien czas może, w niektórych przypadkach powodować niewydolność serca.

Należy zachować ostrożność stosując Brevibloc u pacjentów z zaburzeniami czynności serca. W przypadku pojawienia się pierwszych oznak lub objawów zagrażającej niewydolności serca należy odstawić produkt Brevibloc. Chociaż odstawienie produktu Brevibloc może być wystarczające z uwagi na krótki okres półtrwania w fazie eliminacji, jednak można również rozważyć podjęcie specyficznych działań terapeutycznych (patrz punkt 4.9). Brevibloc jest przeciwwskazany u pacjentów z zdekompenowaną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Ze względu na negatywny wpływ na czas przewodzenia, pacjentom z blokiem serca I stopnia lub innymi zaburzeniami przewodzenia serca, beta-adrenolityki należy podawać wyłącznie z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z guzem chromochłonnym Brevibloc należy stosować z ostrożnością i tylko po wcześniejszym zastosowaniu leku alfa-adrenolitycznego (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność stosując Brevibloc w leczeniu nadciśnienia tętniczego po indukowanej hipotermii.

Pacjenci ze spastycznymi chorobami oskrzeli na ogół nie powinni przyjmować beta-adrenolityków. Produkt Brevibloc, ze względu na selektywność wobec receptora beta-1 i możliwość stopniowego zwiększania dawki, powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów ze spastycznymi chorobami oskrzeli. Ponieważ jednak selektywność wobec receptora beta-1 nie jest całkowita, należy ostrożnie zwiększać dawkę produktu Brevibloc w celu uzyskania najmniejszej możliwej dawki skutecznej. W przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać infuzję i w razie potrzeby podać agonistę receptora beta-2.

Jeżeli pacjent już przyjmuje lek stymulujący receptor beta-2, konieczne może być ponowne ocenienie dawki tego leku.

Produkt Brevibloc należy stosować ostrożnie u pacjentów ze świszczącym oddechem lub astmą w wywiadzie.

Środki ostrożności

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu Brevibloc u pacjentów z cukrzycą lub w przypadku hipoglikemii lub jej podejrzenia. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy zwiastujące hipoglikemię, takie jak tachykardia. Jednak może to nie dotyczyć zawrotów głowy, nadmiernego pocenia. Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków i leków przeciwcukrzycowych może nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania produktu Brevibloc w stężeniu 10 mg/ml i 20 mg/ml występowały odczyny w miejscu infuzji. Odczyny te obejmowały podrażnienie oraz zapalenie w miejscu infuzji i cięższe reakcje, takie jak zakrzepowe zapalenie żył, martwica i powstawanie pęcherzy, w szczególności na

skutek wynaczynienia (patrz punkt 4.8). Należy unikać infuzji do małych żył lub przez igły motylkowe. W przypadku wystąpienia odczynu w miejscu infuzji należy wybrać inne miejsce infuzji.

Beta-adrenolityki mogą zwiększać ilość i czas trwania napadów dusznicowych u pacjentów z dusznicą Prinzmetala z powodu skurczu tętnic wieńcowych wywołanego przez receptor alfa. U takich pacjentów nieselektywne beta-adrenolityki nie powinny być stosowane, a selektywne beta-1 adrenolityki powinny być stosowane wyłącznie z zachowaniem najwyższej ostrożności.

U pacjentów z hipowolemią Brevibloc może hamować odruchową tachykardię i zwiększyć ryzyko zapaści krążeniowej. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Brevibloc u tych pacjentów.

U pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (zespół lub choroba Raynauda, chromanie przestankowe), beta-adrenolityki należy stosować ze szczególną ostrożnością, ponieważ może nastąpić nasilenie tych zaburzeń.

Niektóre beta-adrenolityki, zwłaszcza te do podawania dożylnego, w tym Brevibloc, wiązano ze wzrostem stężenia potasu w surowicy oraz hiperkaliemią. Ryzyko jest podwyższone u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak zaburzenie czynności nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie.

Beta-adrenolityki mogą zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak również ciężkość reakcji anafilaktycznych. Pacjenci stosujący beta-adrenolityki mogą nie odpowiadać na zwykłe dawki adrenaliny stosowane do leczenia reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.5).

Beta-adrenolityki wiązano z występowaniem łuszczycy lub łuszczycopodobnej wysypki oraz nasileniem łuszczycy. U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie bądź w wywiadzie rodzinnym, beta-adrenolityki należy podawać po starannym rozważeniu oczekiwanych korzyści i ryzyka.

Beta-adrenolityki, takie jak propranolol i metoprolol, mogą maskować niektóre kliniczne objawy nadczynności tarczycy (takie jak częstoskurcz). Nagłe zakończenie leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów z ryzykiem lub podejrzeniem tyreotoksykozy może spowodować przełom tarczycowy i takich pacjentów należy ściśle monitorować.

Każda fiolka produktu leczniczego zawiera około 1,22 mmol (lub 28 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zawsze zachować ostrożność stosując Brevibloc z innymi lekami obniżającymi ciśnienie lub innymi lekami, które mogą powodować niedociśnienie lub bradykardię: działanie produktu Brevibloc może być nasilone lub może dojść do nasilenia działań niepożądanych: niedociśnienia lub bradykardii.

Antagoniści kanału wapniowego, jak werapamil i w mniejszym stopniu diltiazem, mają negatywny wpływ na kurczliwość oraz przewodzenie przedsionkowo-komorowe. To połączenie nie powinno być stosowane

u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia i produkt Brevibloc nie powinien być podawany w ciągu 48 godzin od odstawienia werapamilu (patrz punkt 4.3).

Antagoniści kanału wapniowego, jak pochodne dihydropirydyny (np. nifedypina), mogą zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego. U pacjentów z osłabioną czynnością serca oraz leczonych antagonistami kanału wapniowego, leczenie za pomocą beta-adrenolityków może prowadzić do niewydolności serca. Zalecane jest ostrożne zwiększanie dawki produktu Brevibloc oraz odpowiednie monitorowanie parametrów hemodynamicznych.

Jednoczesne stosowanie produktu Brevibloc i leków przeciwarytmicznych klasy I (np. dizopiramid, chinidyna) oraz amiodaronu może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz powodować ujemne działania inotropowe.

Jednoczesne stosowanie produktu Brevibloc oraz insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych może nasilać efekt obniżania stężenia glukozy we krwi (zwłaszcza w przypadku beta-adrenolityków nieselektywnych). Blokada receptorów beta-adrenergicznych może uniemożliwić wystąpienie objawów hipoglikemii (częstoskurczu), ale inne objawy, takie jak zawroty głowy i nasilone pocenie, mogą nie być maskowane.

Produkty znieczulające: gdy nie ma pewności co do wypełnienia łożyska naczyniowego lub stosowane są jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe, może wystąpić osłabienie częstoskurczu odruchowego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego. Kontynuacja blokady receptorów beta zmniejsza ryzyko arytmii podczas indukcji oraz intubacji. Gdy pacjent oprócz produktu Brevibloc przyjmuje beta-adrenolityki, należy poinformować anestezjologa. Hipotensyjne działanie wziewnych środków znieczulających może być nasilone przez produkt Brevibloc. W celu utrzymania pożądaných parametrów hemodynamicznych należy w razie potrzeby modyfikować dawkowanie stosowanych leków.

Skojarzenie produktu Brevibloc z lekami blokującymi zwoje nerwowe może nasilać efekt hipotensyjny.

NLPZ mogą zmniejszać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania floktafeniny lub amisulprydu z beta-adrenolitykami.

Jednoczesne podawanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (takich jak imipramina i amitryptylina), barbituranów lub pochodnych fenotiazyny (takich jak chlorpromazyna), jak również innych leków przeciwpsychotycznych (takich jak klozapina) może nasilać efekt obniżenia ciśnienia krwi. W celu uniknięcia nieoczekiwanego niedociśnienia tętniczego należy zmniejszyć dawkowanie produktu Brevibloc.

Podczas stosowania beta-adrenolityków, pacjenci z ryzykiem reakcji anafilaktycznych mogą być bardziej wrażliwi na ekspozycję na alergeny (przypadkową, diagnostyczną lub terapeutyczną). Pacjenci stosujący beta-adrenolityki mogą nie reagować na adrenalinę w dawkach zwykle stosowanych do leczenia reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.4).

Równoczesne stosowanie leków sympatykomimetycznych, wykazujących aktywność agonistyczną do receptorów beta adrenergicznych może znosić działanie produktu Brevibloc. Może to wymagać dostosowania dawki jednego z leków w zależności od odpowiedzi pacjenta lub rozważenia zastosowania innych leków.

Środki wypłukujące katecholaminę, np. rezerpina, po podaniu beta-adrenolityków mogą mieć działanie addytywne. Dlatego pacjenci leczeni jednocześnie produktem Brevibloc oraz środkiem wypłukującym katecholaminę powinni być ściśle obserwowani pod kątem objawów niedociśnienia tętniczego lub znaczącej bradykardii, co może spowodować zawroty głowy, omdlenia lub hipotonię ortostatyczną.

Stosowanie beta-adrenolityków z moksonidyną lub alfa-2 agonistami (takimi jak klonidyna) zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego z „odbicia”. Jeżeli klonidyna lub moksonidyna są stosowane jednocześnie z beta-adrenolitykami i wymagane jest zaprzestanie obu tych terapii, beta-adrenolityk należy odstawić jako pierwszy, a następnie po kilku dniach klonidynę lub moksonidynę.

Stosowanie beta-adrenolityków z pochodnymi ergotaminy może skutkować ciężkim skurczem naczyń obwodowych oraz nadciśnieniem.

Dane uzyskane z badania interakcji produktu Brevibloc i warfaryny wykazały, że równoczesne ich podanie nie wpływa na stężenie warfaryny w osoczu. Wykazano jednak nieznaczne zwiększenie stężenia produktu Brevibloc przy podawaniu z warfaryną.

Przy równoczesnym podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom digoksyny i produktu Brevibloc, w niektórych punktach czasowych obserwowano zwiększone o 10–20% stężenie digoksyny we krwi. Skojarzenie glikozydów naparstnicy i produktu Brevibloc może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Digoksyna nie wpływała na farmakokinetykę produktu Brevibloc.

Gdy u zdrowych ochotników badano interakcję morfiny i produktu Brevibloc podawanych dożylnie, nie stwierdzono oddziaływania na stężenie morfiny we krwi. Stężenia w stanie równowagi produktu Brevibloc we krwi wzrastały w obecności morfiny o 46%, ale nie zaobserwowano zmiany innych parametrów farmakokinetycznych.

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym badano wpływ produktu Brevibloc na czas blokady nerwowo-mięśniowej indukowanej przez chlorek suksametonium lub indukowanej przez miwakurium. Produkt Brevibloc nie wpływał na rozpoczęcie blokady nerwowo-mięśniowej przez chlorek suksametonium, ale czas trwania tej blokady wydłużał się z 5 do 8 minut. Produkt Brevibloc umiarkowanie wydłużył czas trwania efektu klinicznego po miwakurium (18,6%) oraz zwiększył współczynnik powrotu przewodnictwa (6,7%).

Chociaż interakcje obserwowane podczas badań warfaryny, digoksyny, morfiny, chlorku suksametonium lub miwakurium nie mają dużego znaczenia klinicznego, dawkę produktu Brevibloc należy zwiększać z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie warfaryną, digoksyną, morfiną, chlorkiem suksametonium lub miwakurium.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania esmololu chlorowodoru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania esmololu chlorowodoru w okresie ciąży.

W oparciu o działanie farmakologiczne, w późniejszym okresie ciąży należy uwzględnić działania niepożądane wobec płodu i noworodka (zwłaszcza hipoglikemię, niedociśnienie tętnicze i bradykardię).

Jeżeli leczenie produktem Brevibloc jest uznane za niezbędne, należy monitorować przepływ krwi maciczo-łożyskowej oraz rozwój płodu. Noworodek musi być ściśle monitorowany.

Karmienie piersią

Esmololu chlorowodoru nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Nie wiadomo czy esmololu chlorowodorek i (lub) metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Płodność

Brak danych o wpływie esmololu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych można zmniejszyć dawkowanie produktu Brevibloc lub przerwać podawanie leku.

Większość obserwowanych działań niepożądanych miała umiarkowane nasilenie i przemijała bez specjalnego leczenia. Najważniejszym okazało się niedociśnienie tętnicze.

Następujące działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedRA i ich częstości:

Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------|--|---|---------------------------------------|--|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Bardzo rzadko | Nieznana |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Anoreksja | | | Hiperkaliemia Kwasica metaboliczna |
| Zaburzenia psychiczne | | Depresja Niepokój | Zaburzenia myślenia | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Zawroty głowy ¹ Senność Ból głowy Parestezje Zaburzenia uwagi Stan splątania Pobudzenie | Omdlenia Drgawki Zaburzenia mowy | | |
| Zaburzenia oka | | | Upośledzenie widzenia | | |
| Zaburzenia serca | | | Bradykardia Blok przedsionkowo-komorowy Zwiększone ciśnienie w tętnicy płucnej Niewydolność serca Dodatkowe skurcze komorowe Rytm węzłowy Dusznicza bolesna | Zatrzymanie zatokowe Asystolia | Przyspieszony rytm komorowy Skurcz tętnic wieńcowych Zatrzymanie akcji serca |
| Zaburzenia naczyniowe | Niedociśnienie tętnicze | | Niedokrwienie obwodowe Bładość Nagłe zaczerwienienie | Zakrzepowe zapalenie żył ² | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | | | | |
|--|--------------------------------|---|--|---|--|
| | Bardzo często | Często | Niezbýt często | Bardzo rzadko | Nieznana |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | Duszność Obrzęk płuc Skurcz oskrzeli Świszczący oddech Przekrwienie błony śluzowej nosa Rzężenia Szmerły oddechowe | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | Nudności Wymioty | Zaburzenia smaku Niestrawność Zaparcie Suchość w ustach Ból brzucha | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Nadmierne pocenie ¹ | | Przebarwienie skóry ² Rumień ² | Martwica skóry ² (z powodu wynaczynienia) | Łuszczyca ³ Obrzęk naczyńioruchowy Pokrzywka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | Ból mięśniowo-szkieletowy | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Zatrzymanie moczu | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Astenia Uczucie zmęczenia Odczyn w miejscu wstrzyknięcia Odczyn w miejscu infuzji Zapalenie w miejscu infuzji Stwardnienie w miejscu infuzji | Dreszcze Gorączka Obrzęk ² Ból ² Pieczenie w miejscu infuzji Wybroczyny w miejscu infuzji | | Zapalenie żył w miejscu infuzji Pęcherzyki w miejscu infuzji Powstawanie pęcherzy ² |

¹ Zawroty głowy i nadmierne pocenie są związane z objawowym niedociśnieniem tętniczym.

² W powiązaniu z odczynami w miejscu infuzji oraz wstrzyknięcia.

³ Beta-adrenolityki jako klasa leków mogą w pewnych sytuacjach powodować lub pogarszać łuszczycę.

⁴ Włączając w to ból międzyłopatkowy i zapalenie chrząstek żeber.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Notowano przypadkowe masywne przedawkowania stężonych roztworów produktu Brevibloc. Niektóre z tych przypadków przedawkowania były śmiertelne, podczas gdy inne powodowały trwałe kalectwo. Śmiertelne były dawki nasycające od 625 mg do 2,5 g (od 12,5 do 50 mg/kg mc.).

Objawy

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zatrzymanie akcji serca, skurcz oskrzeli, niewydolność oddechowa, utrata przytomności do śpiączki, drgawki, nudności, wymioty, hipoglikemia oraz hiperkaliemia.

Leczenie

Z powodu krótkiego okresu półtrwania eliminacji produktu Brevibloc (około 9 minut), pierwszym postępowaniem w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania jest natychmiastowe zaprzestanie podawania produktu. Czas, w jakim nastąpi zanik objawów przedawkowania, będzie zależał od ilości podanego produktu Brevibloc. Może to potrwać ponad 30 minut od odstawienia produktu Brevibloc podawanego w dawkach terapeutycznych. Może być konieczne sztuczne oddychanie. W oparciu o obserwowane działania kliniczne należy także rozważyć następujące postępowanie:

Bradykardia: dożylnie podanie atropiny lub innego leku antycholinergicznego. Jeżeli nie można skutecznie opanować bradykardii, może być konieczny stymulator serca.

Skurcz oskrzeli: należy podawać beta-2-sympatykomimetyki w nebulizacji. Jeżeli to nie wystarczy, należy rozważyć podanie beta-2-sympatykomimetyków lub aminofiliny dożylnie.

Objawowe niedociśnienie tętnicze: dożylnie podanie płynów i (lub) środków podnoszących ciśnienie tętnicze.

Depresja sercowo-naczyniowa lub wstrząs kardiogeny: możliwe podanie diuretyków lub produktów sympatykomimetycznych. Dawka produktów sympatykomimetycznych (w zależności od objawów: dobutamina, dopamina, noradrenalina, izoprenalina itp.) jest zależna od efektu terapeutycznego. Jeżeli wymagane jest dalsze leczenie, można w oparciu o sytuację kliniczną oraz ocenę personelu medycznego prowadzącego leczenie, podać dożylnie takie środki, jak:

- atropina,
- środki inotropowe,
- jony wapnia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Beta-adrenolityki, selektywne.

Kod ATC: C07AB09

Brevibloc to beta-selektywny (kardioselektywny) lek blokujący receptory adrenergiczne. Produkt Brevibloc stosowany w dawkach terapeutycznych nie wykazuje znaczącej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej lub stabilizującej błonę komórkową.

Esmololu chlorowodorek, substancja czynna produktu Brevibloc, jest chemicznie spokrewniony z beta-adrenolitykami klasy fenoksypropanolaminy.

Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Brevibloc działa szybko i bardzo krótko, dzięki czemu dawkę można szybko dostosować.

Po podaniu odpowiedniej dawki nasycającej, stan równowagi we krwi występuje po około 5 minutach. Jednak efekt terapeutyczny jest osiągany szybciej niż stabilne stężenie w osoczu. W celu uzyskania pożądanego efektu farmakologicznego można dostosować szybkość infuzji.

Produkt Brevibloc ma znane dla beta-adrenolityków działanie hemodynamiczne i elektrofizjologiczne:

- zmniejszanie spoczynkowej i wysiłkowej częstości skurczów serca,
- zmniejszanie wzrostu częstości skurczów serca spowodowanego przez izoprenalinę,
- wydłużanie okresu refrakcji w węźle zatokowo-przedsionkowym,
- wydłużanie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego,
- wydłużanie przewodzenia przedsionkowo-komorowego przy prawidłowym rytmie zatokowym podczas stymulacji przedsionka bez opóźnienia w układzie Hisa-Purkiniego,
- wydłużanie odstępu PQ, indukcja bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia,
- wydłużanie czynnościowego okresu refrakcji przedsionków i komór,
- ujemne działanie inotropowe ze zmniejszoną frakcją wyrzutową,
- obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Dzieci

Niekontrolowane badanie farmakokinetyki/skuteczności zostało przeprowadzone na grupie 26 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 16 lat z częstoskurczem nadkomorowym. Podawano dawkę nasycającą 1000 mikrogramów/kg mc. produktu Brevibloc, a następnie prowadzono ciągłą infuzję 300 mikrogramów/kg mc./min. W ciągu 5 minut od rozpoczęcia infuzji esmololu u 65% pacjentów częstoskurcz nadkomorowy ustąpił.

W randomizowanym, ale niekontrolowanym badaniu porównania dawki, skuteczność osiągnięto w grupie 116 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 tygodnia do 7 lat, z nadciśnieniem tętniczym po korekcji koarktacji aorty. Pacjenci ci otrzymywali odpowiednio infuzję początkową w dawce 125 mikrogramów/kg mc., 250 mikrogramów/kg mc. lub 500 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzję ciągłą w dawce 125 mikrogramów/kg mc./min, 250 mikrogramów/kg mc./min lub

500 mikrogramów/kg mc./min. Między 3 grupami dawkowania nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu hipotensyjnym. 54% ogółu pacjentów wymagało leków innych niż Brevibloc do osiągnięcia zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Między grupami różnego dawkowania nie stwierdzono pod tym względem wyraźnych różnic.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kinetyka esmololu u zdrowych osób dorosłych jest liniowa, a stężenie w osoczu proporcjonalne do dawki. Jeżeli nie zastosowano dawki nasycającej, wówczas stężenie stanu równowagi we krwi osiągnano przy dawkach od 50 do 300 mikrogramów/kg mc. na minutę w ciągu 30 minut.

Okres półtrwania dystrybucji esmololu chlorowodoru jest bardzo krótki i wynosi ok. 2 minut.

Objętość dystrybucji wynosi 3,4 l/kg mc.

Esmololu chlorowodorek jest metabolizowany przez esterazy do kwaśnego metabolitu (ASL-8123) i metanolu. Odbywa się to poprzez hydrolizę grupy estrowej przez esterazy krwinek czerwonych.

Metabolizm esmololu chlorowodoru jest niezależny od dawki w zakresie między 50 a 300 mikrogramów/kg mc./min.

Esmololu chlorowodorek jest w 55% wiązany przez białka ludzkiego osocza, natomiast jego kwaśny metabolit tylko w 10%.

Okres półtrwania eliminacji po podaniu dożylnym wynosi około 9 minut.

Klirens całkowity wynosi 285 ml/kg mc./min i jest niezależny od krążenia w wątrobie lub jakimkolwiek innym narządzie. Esmololu chlorowodorek jest wydalany przez nerki w formie częściowo niezmienionej (mniej niż 2% podanej ilości) i częściowo jako kwaśny metabolit mający słabą (mniej niż 0,1% esmololu) aktywność beta-adrenolityczną. Kwaśny metabolit wydalany jest z moczem i ma okres półtrwania około 3,7 godziny.

Dzieci

Badanie farmakokinetyki podjęto u 22 dzieci w wieku od 3 do 16 lat. Podano dawkę nasycającą 1000 mikrogramów/kg mc. produktu Brevibloc, a następnie prowadzono ciągłą infuzję dawki 300 mikrogramów/kg mc./min. Obserwowany średni całkowity klirens wynosił 119 ml/kg mc./min, średnia objętość dystrybucji 283 ml/kg mc., a średni końcowy okres półtrwania eliminacji to 6,9 minuty, co wskazuje, że kinetyka produktu Brevibloc u dzieci jest podobna jak u dorosłych. Obserwowano jednak dużą zmienność międzyosobniczą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań na zwierzętach nie zaobserwowano działania teratogennego. U królików obserwowano toksyczny wpływ na zarodek (zwiększenie częstości resorpcji płodu), co prawdopodobnie było spowodowane przez produkt Brevibloc. Działanie to obserwowano przy dawkach co najmniej 10-krotnie większych od dawki terapeutycznej. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Brevibloc na płodność oraz działania około- i poporodowe. W kilku systemach testowych *in vitro* oraz *in vivo* nie stwierdzono mutagennego działania produktu Brevibloc. Bezpieczeństwa produktu Brevibloc nie oceniono w badaniach długoterminowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan
Kwas octowy lodowaty
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek i/lub kwas solny do ustalenia wartości pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W związku z brakiem badań zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani z roztworami wodorowęglanu sodu.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Otwarty produkt wykazuje stabilność fizykochemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli nie użyto natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik, jednak prawidłowo nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że otwarcie nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Warunki przechowywania roztworu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 10 ml z oranżowego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej. Wielkość opakowań: 3, 5, 10 lub 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użycia. Unikać kontaktu z zasadami. Przed podaniem należy wizualnie skontrolować czy roztwór nie zawiera cząstek i przebarwień. Można stosować jedynie gdy roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu i pojemniki należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17545

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.12.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.04.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.05.2015

Baxter i Brevibloc są znakami towarowymi Baxter International Inc