

BREVIBLOC® DILUÍDO
(cloridrato de esmolol)

Solução para Infusão
10 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Brevibloc® Diluído
cloridrato de esmolol

APRESENTAÇÕES

Brevibloc® Diluído 10 mg/mL - Caixa com 5 bolsas de 250 mL de solução para infusão.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

USO RESTRITO A HOSPITAIS

COMPOSIÇÃO:

Brevibloc® Diluído de 250 mL (2500 mg/250 mL)

Cada mL de solução para infusão contém:

cloridrato de esmolol 10 mg

(equivalente a 8,9 mg de esmolol base)

veículo q.s.p. 1 mL

veículo: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, hidróxido de sódio/ácido clorídrico, cloreto de sódio e água para injetáveis.

CONTEÚDO ELETROLÍTICO:

Sódio (Na⁺).....121,53 mEq/L

Cloreto (Cl⁻).....131,09 mEq/L

Acetato (C₂H₃O₂⁻).....29,67 mEq/L

OSMOLARIDADE.....312 mOsm/L

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

1.1. Taquicardia Supraventricular ou Taquicardia Sinusal Não-Compensatória

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® Diluído** é também indicado na taquicardia sinusal não-compensatória, na qual, a critério médico, a frequência cardíaca acelerada necessita de intervenção específica. **Brevibloc® Diluído** é recomendado para uso a curto prazo.

1.2. Taquicardia Intraoperatória e Pós-Operatória e/ou Hipertensão

Brevibloc® Diluído é indicado para o tratamento a curto prazo de taquicardia e hipertensão que ocorrem durante a indução e a intubação traqueal, durante a cirurgia, no despertar da anestesia e no pós-operatório, quando, a critério médico, essa intervenção específica é considerada indicada.

O uso de **Brevibloc® Diluído** para prevenir tais eventos não é recomendado.

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.

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.

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

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.

A I Diretriz de Avaliação Perioperatória publicada em 2007 pela Sociedade Brasileira de Cardiologia aponta grau de recomendação I para o uso do esmolol para o controle pré-operatório da Hipertensão Arterial Sistêmica em procedimentos de intubação e em casos de Cirurgia de Urgência ou Emergência no hipertireoidismo.

Estudos clínicos também evidenciam que esmolol apresenta eficácia no controle da hipertensão pós-operatória de cirurgia cardíaca e é equivalente ao uso de nitroprussiato de sódio.

Um estudo randomizado comparando esmolol com labetalol em pacientes com hipertensão arterial pós-operatória de cirurgia intracraniana. Demonstrou que ambos os fármacos foram eficazes no controle da pressão arterial (88% esmolol frente a 92% do labetalol), entretanto, a incidência de bradicardia foi menor com esmolol (10%) que labetalol (60%) com as doses utilizadas. (Muzzi, 1990).

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Em estudos com pacientes com isquemia miocárdica aguda, o esmolol se mostrou seguro e eficaz na diminuição da frequência cardíaca e pressão arterial sem aumento da pressão capilar pulmonar (PCP) e controle da dor anginosa, comprovando-se que os efeitos hemodinâmicos revertem rapidamente com a suspensão da infusão.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

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

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.

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.

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.

Miller DR, Martineau RJ, Hill J. *Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian multicentre trial. Can J Anaesth,* 1990; 38:849-58.

Helfman SM, Gold MI, DeLisser EA, Herrington CA. *Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol? Anesth Analg* 1991;72:482-486.

Ugur B, Ogurlu M, Gezer E, Aydin ON, Gürsoy F. *Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on haemodynamic responses to endotracheal intubation: a comparative study. Clin Drug Invest* 2007;27(4): 269-277.

Caramelli et al. *I. Diretriz de Avaliação Perioperatória- Comissão de Avaliação Perioperatória – Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/capo/educacao/diretrizes.asp> (acesso em 22 de setembro de 2008).*

Estefanous FG, Tarazi RC. Systemic arterial hypertension associated with cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1980; 46:685-694.

Hoar PF, Hickey RF, Ulyot DJ. Systemic hypertension myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71:859-864.

Roberts AJ, Niarchos AP, Subramanian VA et ai. Systemic hypertension associated with coronary artery bypass surgery. Predisposing factors, hemodynamic characteristics, humoral profile and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74:846-859.

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

Muzzi DA, Black S, Losasso TJ et ai. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg* 1990; 2:243-252.

Kirshenbaum JM, Kloner RF, Antman EM. Use of ultra-short acting betablocker in patients with acute myocardial ischemia. *Circulation* 1985; 72: 813-818.

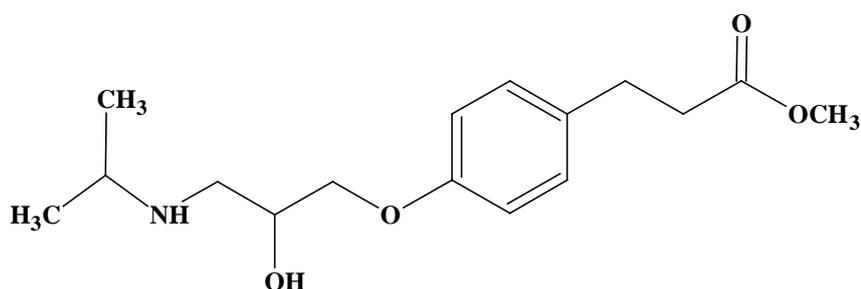
Hohnloser SH, Meinertz T, Lingenheben T, Sydow B. Just H for the European Esmolol Study Group. Usefulness of esmolol in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1319-1323.

Koutozis M, Nikolidakis S, Grigoriadis A, Koutsogeorgis, Kyriades ZS. Intravenous esmolol is well tolerated in elderly patients with heart failure in the early phase of non-ST elevation myocardial infarction. *Drugs Aging* 2006;23 (8):673-680.

Barth C, Ojile M, Pearson et al. Ultra short-acting intravenous beta adrenergic blockade as add-on therapy in acute unstable angina. *Am Heart J* 1991; 121: 782-788.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Brevibloc® Diluído (cloridrato de esmolol) é um agente bloqueador do receptor adrenérgico beta₁ - seletivo (cardiosseletivo) com uma duração de ação muito curta (a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 9 minutos). O cloridrato de esmolol é o cloridrato do éster metílico do ácido 4- [2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-propoxi] benzenopropanóico, que tem a seguinte estrutura:



O cloridrato de esmolol tem a fórmula empírica C₁₆H₂₆N_{0,4}Cl 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 apirogênica, estéril, límpida, de incolor a amarelo claro.

Farmacologia Clínica

O cloridrato de esmolol é um agente bloqueador do receptor adrenérgico beta₁-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. O cloridrato de esmolol inibe os receptores beta, localizados principalmente no músculo cardíaco, mas este efeito não é absoluto e em doses mais elevadas, ocorre a inibição dos receptores beta2 localizados principalmente na musculatura bronquiolar e vascular.

Farmacocinética e Metabolismo

O cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol não é limitado pela velocidade do fluxo sanguíneo dos tecidos de metabolização, tais como fígado, ou afetada pelo fluxo sanguíneo hepático ou renal. O cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol, 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 cloridrato de esmolol.

O metabolismo do cloridrato de esmolol resulta na formação do ácido livre correspondente e metanol. Foi demonstrado em animais que o metabólito ácido tem, aproximadamente, 1/1500 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 cloridrato de esmolol 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.

O cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol, mostrando redução da frequência cardíaca em repouso e durante exercício e atenuação dos aumentos de frequência cardíaca induzidos pelo isoproterenol.

Os níveis sanguíneos do cloridrato de esmolol correlacionam-se com a extensão de bloqueio beta. Após o término da infusão, observa-se uma recuperação substancial do bloqueio beta em 10-20 minutos.

Em estudos de eletrofisiologia humana, cloridrato de esmolol 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, cloridrato de esmolol, 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 cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol, todos os parâmetros hemodinâmicos haviam retomado aos níveis pré-tratamento.

A cardiosseletividade relativa do cloridrato de esmolol foi demonstrada em 10 pacientes portadores de asma leve. As infusões de cloridrato de esmolol (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), cloridrato de esmolol produziu um ligeiro aumento na sensibilidade broncomotora a estímulos de ar seco. Esses efeitos não foram clinicamente significativos, sendo cloridrato de esmolol 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 evento adverso pulmonar foi observado nos pacientes com DPOC que receberam doses terapêuticas de cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol com placebo e propranolol, doses de manutenção de 50 a 300 mcg/kg/min (0,05 a 0,3 mg/kg/min) de cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol 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, cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol (53% vs. 17%). A hipotensão foi rapidamente reversível com a diminuição da velocidade de infusão ou após

descontinuação da terapia com cloridrato de esmolol. Tanto para cloridrato de esmolol como para o propranolol, a hipotensão foi menos frequentemente relatada em pacientes recebendo digoxina concomitantemente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Brevibloc® Diluído (cloridrato de esmolol) é contraindicado em pacientes com:

- Bradicardia sinusal severa: pode precipitar ou piorar a bradicardia resultando em choque cardiogênico e parada cardíaca.
- Bloqueio cardíaco superior ao de primeiro grau: o bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau pode precipitar ou piorar a bradicardia resultando em choque cardiogênico e parada cardíaca.
- Síndrome do nódulo sinusal: pode precipitar ou piorar a bradicardia resultando em choque cardiogênico e parada cardíaca.
- Insuficiência cardíaca manifesta/descompensada: pode piorar a insuficiência cardíaca.
- Choque cardiogênico: pode precipitar colapso cardiovascular e causar parada cardíaca.
- A administração IV de antagonistas de canal de cálcio cardiodepressores (ex: verapamil) e cloridrato de esmolol em proximidade (isto é, enquanto os efeitos cardíacos de um dos fármacos ainda estão presentes); ocorreram paradas cardíacas fatais em pacientes recebendo cloridrato de esmolol e verapamil intravenoso.
- Hipertensão pulmonar: pode precipitar o comprometimento cardiorrespiratório.
- Também é contraindicado em casos de reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, ao esmolol ou a qualquer componente da fórmula.

Categoria de risco na gravidez: C

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão

Em ensaios clínicos, 20-50% dos pacientes tratados com cloridrato de esmolol 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).

Pacientes com comprometimento hemodinâmico ou utilizando medicamentos que interagem entre si possuem risco especial. Reações graves podem incluir perda de consciência, parada cardíaca e morte.

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.

Bradicardia

A bradicardia, incluindo pausa sinusal, bloqueio cardíaco, bradicardia severa e parada cardíaca ocorreram com o uso de esmolol. Os pacientes com bloqueio atrioventricular de primeiro grau, disfunção do nódulo sinusal ou distúrbios de condução podem estar em risco aumentado. É recomendável monitorar a frequência cardíaca em pacientes que recebem injeção de esmolol.

Se desenvolver bradicardia grave, reduza ou interrompa o uso de esmolol.

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 e choque cardiogênico. 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, cloridrato de esmolol deve ser interrompido. Embora a retirada possa ser suficiente devido a curta meia-vida de eliminação do cloridrato de esmolol, também pode ser considerado um tratamento específico (ver SUPERDOSE). O uso do cloridrato de esmolol para controle da resposta

ventricular em pacientes com arritmias supraventriculares deve ser conduzido com precaução quando o paciente está hemodinamicamente comprometido ou está tomando outros fármacos 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 cloridrato de esmolol, têm sido relatados vários casos de óbitos em estados clínicos complexos onde cloridrato de esmolol estava sendo usado presumivelmente para controlar a frequência ventricular.

Taquicardia e/ou Hipertensão Intra e Pós-operatória

Monitorar os sinais vitais e titular esmolol lentamente no tratamento para hipertensão em pacientes nos quais a pressão arterial aumentada seja primariamente devida à vasoconstrição associada com hipotermia.

Doenças Reativas das Vias Aéreas

Pacientes com doenças reativas das vias aéreas não devem, em geral, receber betabloqueadores. Devido a sua relativa seletividade β_1 e possibilidade de titulação, o fármaco deve ser titulado na menor dose efetiva possível. No caso de broncoespasmo, a infusão deve ser imediatamente interrompida; um agente β_2 estimulante pode ser administrado com monitoramento apropriado da frequência ventricular.

Diabetes Mellitus e Hipoglicemia

Brevibloc® Diluído 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.

O uso concomitante de betabloqueadores com agentes antidiabéticos pode aumentar o efeito deste último (redução da glicemia).

Reações no local da infusão

Reações no local da infusão podem ocorrer com o uso de esmolol, portanto deve-se ter cautela na administração do fármaco. Estas reações incluem irritação, inflamação e reações severas (tromboflebite, necrose, desprendimento de pele e formação de bolhas) em particular quando associadas ao extravasamento.

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. Se ocorrer uma reação no local da infusão, utilizar local de infusão alternativo e evitar extravasamento.

Uso em pacientes com Angina de Prinzmetal

Os betabloqueadores podem exacerbar os ataques de angina em pacientes com angina de Prinzmetal devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada pelo receptor alfa-adrenérgico. Não utilizar betabloqueadores não-seletivos.

Uso em pacientes com feocromocitoma

Se a injeção de esmolol for utilizada em pacientes com feocromocitoma, deve ser administrada em combinação com um alfa-bloqueador e somente após que este tenha sido iniciado. A administração de betabloqueadores isolados em pacientes com feocromocitoma tem sido associada a um aumento paradoxal da pressão arterial pela atenuação da vasodilatação no músculo esquelético.

Uso em pacientes hipovolêmicos

Em pacientes hipovolêmicos, a injeção de esmolol pode atenuar a taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão.

Uso em pacientes com doenças circulatórias periféricas

O uso de esmolol pode agravar doenças circulatórias periféricas (incluindo a doença ou síndrome de Raynaud e doença vascular oclusiva periférica).

Descontinuação Abrupta de esmolol

Foram notificadas exacerbações severas de angina, infarto do miocárdio e arritmias ventriculares em pacientes com doença arterial coronariana após descontinuação abrupta da terapia betabloqueadora. Os pacientes devem ser observados quanto a sinais de isquemia miocárdica, após a descontinuação de esmolol.

A frequência cardíaca aumenta moderadamente acima dos níveis de pré-tratamento 30 minutos após a interrupção da injeção de esmolol.

Hipercalemia

Os betabloqueadores, incluindo esmolol, foram associados com aumentos nos níveis séricos de potássio e hipercalemia. A possibilidade é aumentada em pacientes com fatores de risco, como insuficiência renal. A administração intravenosa de betabloqueadores causou hipercalemia potencialmente fatal em pacientes em hemodiálise. Monitorar os eletrólitos séricos durante o tratamento com esmolol.

Uso em pacientes com acidose metabólica e função renal prejudicada

Os betabloqueadores, incluindo esmolol, podem causar acidose tubular renal hipercalêmica. A acidose em geral pode estar associada a contratilidade cardíaca reduzida.

Devido ao fato de o metabólito ácido do cloridrato de esmolol ser primariamente excretado inalterado pelo rim, **Brevibloc® Diluído** 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.

Uso em pacientes com hipertireoidismo

O bloqueio beta-adrenérgico pode ocultar certos sinais clínicos (ex: taquicardia) de hipertireoidismo. A retirada abrupta do bloqueio beta pode precipitar uma crise tireotóxica; portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de tireotoxicose ao interromper o tratamento com esmolol.

Uso em pacientes com risco de reações de hipersensibilidade

Ao usar beta-bloqueadores, os pacientes com risco de desenvolver reações anafiláticas podem ser mais reativos à exposição ao alérgeno (acidental, diagnóstico ou terapêutico).

Os pacientes em tratamento com beta-bloqueadores podem não responder às doses usuais de epinefrina usadas no tratamento de reações anafiláticas ou anafilactoides (ver Interações medicamentosas).

Gravidez

Esmolol produz aumento de reabsorção fetal com mínima toxicidade materna em coelhos quando administrado em doses aproximadamente 8 vezes a dose máxima de manutenção humana (300 mcg/kg/min).

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. **Brevibloc® Diluído** 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.

Estudos de teratogenicidade em ratas nas doses intravenosas de cloridrato de esmolol de até 3000 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 1000 mcg/kg/min (1 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.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Trabalho de parto e parto

Embora não haja estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, o uso de esmolol no último trimestre da gravidez ou durante o trabalho de parto ou parto causou bradicardia fetal, que continuou após o término da infusão do fármaco. Esmolol deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Lactação

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

Como muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes de esmolol, o médico deve optar pela interrupção da amamentação ou do fármaco, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia do **Brevibloc® Diluído** em crianças não foram estabelecidas.

Uso em idosos

Não foram conduzidos estudos clínicos com número suficiente de pacientes de 65 anos de idade ou mais, que fosse possível determinar alguma diferença na resposta ao fármaco quando comparado com pacientes mais jovens. Outros estudos não identificaram essas diferenças.

Em geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve começar com a menor dose efetiva possível, considerando a função renal ou cardíaca diminuída, presença de doença concomitante ou uso de outros medicamentos.

Insuficiência hepática

Não são necessárias precauções especiais em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

Não é necessário um ajuste de dose para esmolol em pacientes com insuficiência renal que recebem uma infusão de manutenção de esmolol a 150 mcg/kg durante 4 horas. Não há informações sobre a tolerabilidade das infusões de manutenção de esmolol com taxas superiores a 150 mcg/kg ou mantidas por mais de 4 horas.

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo à Fertilidade

Não foram conduzidos estudos sobre a carcinogenicidade, mutagenicidade ou reprodução com **Brevibloc® Diluído**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Este medicamento pode causar tonturas, sonolência, confusão, cefaleia e agitação, portanto, pode afetar as habilidades necessárias para realizar atividades potencialmente perigosas, como dirigir um carro ou operar máquinas. Dessa forma, deve-se ter cautela ao realizar estas atividades com a utilização de **Brevibloc® Diluído**.

Durante o tratamento com Brevibloc® Diluído, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esmolol com outros medicamentos que podem diminuir a pressão arterial, reduzir a contratilidade do miocárdio ou interferir com a função do nódulo sinusal ou a propagação do impulso elétrico no miocárdio, podem potencializar os efeitos do **Brevibloc® Diluído** sobre a pressão arterial, contratilidade e propagação de impulso. Interações severas com tais medicamentos podem resultar, por exemplo, em hipotensão severa, insuficiência cardíaca, bradicardia severa, pausa sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular e/ou parada cardíaca. Além disso, com alguns medicamentos, o beta-bloqueio pode precipitar o aumento de efeitos de abstinência.

Brevibloc® Diluído deve, portanto, ser usado somente após uma avaliação individual cuidadosa dos riscos e benefícios esperados em pacientes que recebem medicamentos que podem causar esses tipos de interações farmacodinâmicas, incluindo, entre outros:

Glicosídeos Digitálicos: quando a digoxina e cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol. Tanto a digoxina como os beta-

bloqueadores diminuíram a condução atrioventricular e o débito cardíaco. O uso concomitante destes fármacos aumenta o risco de bradicardia.

Anticolinesterases: o efeito do cloridrato de esmolol 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 cloridrato de esmolol, 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® Diluído** deve ser cuidadosamente ajustado em pacientes que estão sendo concomitantemente tratados com succinilcolina. O cloridrato de esmolol induziu o bloqueio neuromuscular e prolongou moderadamente a duração clínica e taxa de recuperação do mivacúrio.

Agentes anti-hipertensivos (clonidina, guanfacina ou moxonidina): os beta-bloqueadores também aumentam o risco de hipertensão de rebote de clonidina, guanfacina ou moxonidina. Se, durante o uso concomitante de um beta-bloqueador, a terapia anti-hipertensiva precisar ser interrompida ou descontinuada, interrompa primeiro o beta-bloqueador de forma gradual.

Antagonistas de canal de cálcio: deve-se tomar cuidado quando se considerar o uso do **Brevibloc® Diluído** e do verapamil em pacientes com depressão da função miocárdica. Paradas cardíacas fatais ocorreram em pacientes recebendo ambos os fármacos.

Fármacos simpaticomiméticos: fármacos simpaticomiméticos com atividade agonista beta-adrenérgica irão neutralizar os efeitos de **Brevibloc® Diluído**.

Vasoconstritores e agentes inotrópicos positivos: **Brevibloc® Diluído** 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.

Fármacos depletors de catecolaminas (ex: reserpina): podem ter um efeito aditivo quando administradas com agentes betabloqueadores. Pacientes tratados concomitantemente com **Brevibloc® Diluído** 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.

Morfina: Quando foram administrados, concomitantemente, morfina intravenosa e **Brevibloc® Diluído**, em indivíduos normais, não foi observado nenhum efeito nos níveis sanguíneos de morfina, mas os níveis sanguíneos de **Brevibloc® Diluído**, no equilíbrio, foram aumentados em 46% na presença da morfina. Nenhum outro parâmetro farmacocinético foi alterado.

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

Pacientes com história de reação anafilática: enquanto tratados com betabloqueadores, os pacientes com história de reação anafilática grave a uma série de alérgicos 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C, protegido da luz. A exposição a temperaturas elevadas deve ser evitada.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses.

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.

Bolsa de uso único. Cada bolsa é para uso em um único paciente e não contém conservantes.

Características físicas e organolépticas:

Brevibloc® Diluído apresenta-se como uma solução límpida, de 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® Diluído - 10 mg/mL solução para infusão

A porta de medicação da bolsa é para ser usada unicamente para a retirada do primeiro bolus da bolsa, não sendo adequada para retirar doses para administrações repetidas de novos bolus. A esterilidade do conteúdo da bolsa não pode ser garantida depois de retiradas repetidas de várias doses. Não adicione nenhuma medicação à solução de **Brevibloc® Diluído**. Cada bolsa é para uso em um único paciente e não contém conservantes. Uma vez retirada uma dose de **Brevibloc® Diluído**, da bolsa, esta deverá ser usada dentro de 24 horas e qualquer porção não utilizada deverá ser descartada.

O conteúdo da bolsa de **Brevibloc® Diluído**, contém cloridrato de esmolol numa concentração de 10 mg/mL. Ao utilizar esta concentração, a dose de ataque de 0,5 mg/Kg de peso para um paciente de 70 Kg, administrada durante infusão de 1 minuto, deverá ser de 3,5 mL. A primeira dose de ataque pode ser retirada diretamente da embalagem, através da porta de medicação da bolsa.

PRECAUÇÃO

Não use recipientes plásticos em conexões em série. Essa utilização poderá resultar em embolia devido ao ar residual que pode sair do recipiente primário, antes que o fluido do recipiente secundário esteja completamente administrado.

PARA ABRIR

Não retire a bolsa do invólucro até que esteja pronta para uso. Não utilize o produto caso o invólucro esteja danificado ou aberto. O invólucro é uma barreira contra a umidade. A embalagem interna mantém a esterilidade da solução. Rasgue o invólucro onde sinalizado e remova a bolsa com a solução de **Brevibloc® Diluído**. Alguma opacidade do plástico pode ser observada e é devido à absorção de umidade durante o processo de esterilização. Tal ocorrência é normal e não altera a qualidade ou a segurança da solução. A opacidade vai diminuir aos poucos. Verifique se há vazamentos apertando a bolsa interna com firmeza. Se algum vazamento for encontrado, descarte a solução, uma vez que a esterilidade pode estar prejudicada. Não utilizar se a solução não estiver límpida, de incolor a amarelada e se o selo não estiver intacto. Preencha as informações do paciente no rótulo fornecido e aplique na bolsa. Não adicione qualquer solução a **Brevibloc® Diluído**.

PREPARAÇÃO PARA INFUSÃO INTRAVENOSA

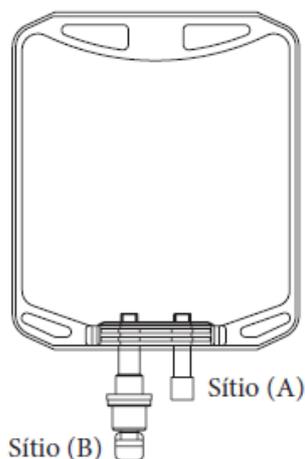
(Use técnica asséptica)

1. Pendurar a bolsa pela argola de apoio
2. Remover o protetor de plástico da “porta de saída” da medicação
3. Colocar o equipo para administração, seguindo as instruções que o acompanham.

Para abrir a embalagem:

1. Rasgue o envoltório externo no picote e remova a bolsa com a solução.
2. Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.
3. Não use se a solução estiver turva ou se houver algum precipitado.
4. Use equipo estéril.

ADVERTÊNCIA: Não use as bolsas flexíveis em conexões em série. Esse tipo de uso pode resultar em embolia gasosa devido ao fato de que ar residual pode ser aspirado da embalagem primária antes que o líquido da embalagem secundária tenha terminado.



Modo de uso:

- 1 - Essa linha possui dois sítios diferentes e independentes: um sítio (A) que pode ser utilizado tanto para aditivação de medicamento como para aspiração da solução e um sítio (B) para conexão do equipo;
- 2 - Há um lacre de segurança que protege o sítio conexão do equipo (B) e outro lacre que protege o sítio de aditivação (A) que precisam ser removidos somente no momento do uso. Eles são independentes, portanto, o lacre do sítio de aditivação não precisa ser retirado caso não seja administrada medicação;
- 3 - Colocar a bolsa sobre a bancada;
- 4 - Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool 70%;
- 5 - Romper o lacre de segurança;
- 6 - Mesmo após a remoção do lacre, há um disco de elastômero protetor que sela o contato da solução com o ambiente externo;
- 7 - Introduzir o equipo (consultar as instruções de uso do equipo com o fabricante) no elastômero até conectá-lo totalmente ou até o seu segundo degrau. A conexão resultante deve ser firme e segura.
- 8 - Durante a introdução do equipo, a pinça rolete e a entrada de ar com filtro, se houver, devem estar fechadas;
- 9 - Ajustar o nível da solução na câmara gotejadora e realizar o preenchimento do equipo de modo a retirar todo o ar do sistema antes de conectar ao paciente;
- 10 - Administrar a solução por gotejamento conforme prescrição médica.

Taquicardia Supraventricular e Taquicardia Sinusal Não-Compensatória

Brevibloc® Diluído é administrado por infusão intravenosa contínua com ou sem uma dose de ataque.

Doses de ataque adicionais e/ou titulação da infusão de manutenção podem ser necessárias para obtenção da resposta ventricular desejada.

Tabela 1: Doses de esmolol

Etapa	Ação
1	Dose de ataque opcional (500 mcg/kg durante 1 min), e a seguir 50 mcg/kg/min durante 4 min
2	Dose de ataque opcional se necessário, e a seguir 100 mcg/kg/min durante 4 min
3	Dose de ataque opcional se necessário, e a seguir 150 mcg/kg/min durante 4 min
4	Se necessário, aumentar a dose até 200 mcg/kg/min

Na ausência de doses de ataque, a infusão contínua de uma única concentração de esmolol atinge o estado estacionário farmacocinético e farmacodinâmico em cerca de 30 minutos.

A dose de manutenção efetiva é de 50 a 200 mcg/kg/min, embora doses tão baixas quanto 25 mcg/kg/min tenham sido adequadas. Doses superiores a 200 mcg/kg/min fornecem uma pequena redução da frequência cardíaca e aumenta a taxa de reações adversas.

Infusões de manutenção podem ser continuadas por até 48 horas.

No caso de uma reação adversa, a dose de **Brevibloc® Diluído** 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® Diluído** 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® Diluído** em pacientes coronariopatas.

Taquicardia e/ou Hipertensão Intra e Pós-operatória

Nas condições intra e pós-operatórias, nem sempre é aconselhável ajustar a dose de **Brevibloc® Diluído** 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 bolus de 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 manutenção da 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® Diluído** por um minuto, seguida por uma infusão de manutenção de quatro minutos de 50 mcg/kg/min. Dependendo da resposta obtida, continuar a infusão de manutenção conforme tabela designada para taquicardia supraventricular acima.

Doses máximas recomendadas

- Para o **tratamento da taquicardia**, doses de infusão de manutenção mais altas do que 200 mcg/kg/min não são recomendadas; doses mais altas do que 200 mcg/kg/min fornecem um pequeno efeito adicional e uma taxa aumentada de eventos adversos.

- Para o **tratamento da hipertensão**, doses mais altas (250-300 mcg/kg/min) podem ser necessárias para um controle adequado da pressão arterial. A segurança de doses acima de 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) não foi estudada.

Transição de Brevibloc® Diluído para outros fármacos

Após atingir um controle adequado da frequência cardíaca e um estado clínico estável, 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® Diluído** deve ser reduzida de acordo com os seguintes parâmetros:

1. Trinta minutos após a primeira dose do agente alternativo reduzir a taxa de infusão de **Brevibloc® Diluído** pela metade (50%).
 2. 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® Diluído**.
- O uso de infusões de **Brevibloc® Diluído** até 24 horas foi bem documentado além disso, dados limitados de 24 - 48 horas (N=48) indicaram que **Brevibloc® Diluído** é bem tolerado até 48 horas.

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

Reações adversas ao medicamento estão apresentadas de acordo com a classificação sistema/órgão e listadas por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100, < 1/10); incomum (> 1/1.000, < 1/100); rara (> 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Os seguintes índices de reações adversas estão baseados no uso do cloridrato de esmolol 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 eventos adversos observados nas situações de ensaios clínicos controlados foi de natureza leve e transitória. O evento 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 o cloridrato de esmolol estava sendo usado, presumivelmente, apenas para controlar a frequência ventricular (ver no item ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES/ Insuficiência Cardíaca).

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, cefaleia 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, obstipação, 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, perturbação da fala e linguagem, distúrbios visuais, dor escapular mediai, calafrios, febre e alteração no paladar.

As seguintes reações adversas associadas com o uso de cloridrato de esmolol foram identificadas na literatura.

Reação Muito comum (> 10%)

- Cardiovascular: hipotensão, incluindo reações graves como perda de consciência e parada cardíaca.

Reação comum (> 1% e ≤ 10%):

- Neurológico: cefaleia.

Reação incomum (> 0,1% e ≤ 1%):

- Gastrointestinal: obstipação, indigestão.
- Neurológico: sensação de desmaio, perturbação da fala e linguagem.

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis):

- Cardiovascular: exacerbação grave da angina, bradiarritmia (incluindo pausa sinusal, bloqueio cardíaco, bradicardia grave e parada cardíaca), parada cardíaca, espasmo da artéria coronária, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, hipertensão, infarto do miocárdio e arritmia ventricular.
- Endócrino/Metabólico: hipercalemia, crise tireotóxica.
- Renal: acidose tubular renal hipocalêmica.
- Outros: angioedema, reações de infusão, incluindo irritação e bolhas, quando associadas ao extravasamento.

Experiência Pós-Comercialização

As seguintes reações adversas foram notificadas na experiência pós-comercialização: desordens cardíacas, arterioespasmo coronário, distúrbios da pele e do tecido subcutâneo, urticária, psoríase.

Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com precisão sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas de Superdose

A superdose de cloridrato de esmolol pode causar efeitos no sistema nervoso central e cardíaco. Estes efeitos podem precipitar sinais, sintomas, sequelas e complicações graves (ex: insuficiência cardíaca e respiratória severa, incluindo choque e coma) e podem ser fatais.

É necessário o monitoramento contínuo do paciente.

- Os efeitos cardíacos incluem bradicardia, bloqueio atrioventricular (1º, 2º e 3º graus), ritmos juncionais, atrasos de condução intraventricular, diminuição da contratilidade cardíaca, hipotensão, insuficiência cardíaca (incluindo choque cardiogênico), parada cardíaca / asistolia e atividade elétrica sem pulso.
- Os efeitos do sistema nervoso central incluem depressão respiratória, convulsões, distúrbios do sono e do humor, fadiga, letargia e coma.
- Além disso, pode ocorrer broncoespasmo, isquemia mesentérica, cianose periférica, hipercalemia e hipoglicemia (especialmente em crianças).

Tratamento

Devido à sua meia-vida de eliminação de aproximadamente 9 minutos, a primeira conduta no tratamento da toxicidade deve ser interromper a infusão de **Brevibloc® Diluído**. Em seguida, com base nos efeitos clínicos observados, considere as seguintes medidas gerais.

Bradicardia

Administração intravenosa de atropina ou outro fármaco anticolinérgico.

Insuficiência Cardíaca

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

Hipotensão Sintomática

Administração intravenosa de fluidos e/ou agentes pressores como dopamina ou norepinefrina.

Broncoespasmo

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

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

III- DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0470

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP Nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Avenida das Quaresmeiras, 451 - Distrito Industrial - Pouso Alegre - MG

CNPJ nº 44.734.671/0025-29

Indústria Brasileira

Marca registrada sob licença de Bristol Myers Squibb Company

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



RM_0470_02

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
13/04/2021	-----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/11/2020	3945018/20-0	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	10/11/2020	9. Reações adversas (VigiMed) Dizeres Legais	VP / VPS	Caixa com 5 bolsas de 250 mL de solução para infusão
05/11/2020	3879777/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Ressubmissão da versão RM_0470_01 das bulas VPS e VP para fins de correção de arquivos enviados inadvertidamente no expediente 3878241/20-3.	VPS/VP	Caixa com 5 bolsas de 250 mL de solução para infusão
05/11/2020	3878241/20-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 10. SUPERDOSE	VPS/VP	Caixa com 5 bolsas de 250 mL de solução para infusão
14/02/2019	0141496/19-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VPS/VP	5 bolsas de 100 ou 250 mL de solução para infusão