

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BREVIBLOC<sup>®</sup> 10 mg/ml Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Esmolol hydrochloride 10 mg/ml

Η ωσμωτικότητα είναι 270-330 mOsmol/l.

Για έκδοχα, βλέπε 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Το BREVIBLOC 10 mg/ml Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα, που διατίθεται σε σάκο χωρητικότητας 250 ml.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

❖ Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (βραχυχρόνια αντιμετώπιση της κοιλιακής μαρμαρυγής, του κοιλιακού περτυγισμού και της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας)

❖ Ταχυκαρδία και υπέρταση που παρουσιάζονται στην περιεγχειρητική περίοδο

Το BREVIBLOC ενδείκνυται για τον ταχύ έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ή κοιλιακό περτυγισμό σε προεγχειρητικές, μετεγχειρητικές ή επείγουσες καταστάσεις, όπου είναι επιθυμητός ο βραχυχρόνιος έλεγχος του κοιλιακού ρυθμού με έναν παράγοντα βραχείας δράσης. Το BREVIBLOC ενδείκνυται επίσης στη μη αντισταθμιστική φλεβοκομβική ταχυκαρδία όπου, σύμφωνα με την κρίση του ιατρού, η ταχεία καρδιακή συχνότητα απαιτεί ειδική επέμβαση. Το BREVIBLOC δεν ενδείκνυται για χρήση σε χρόνιες καταστάσεις.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτή η δοσολογική μορφή είναι εκ των προτέρων διαλυμένη σε 250 ml, ώστε να παρέχεται έτοιμη-προς-χρήση συγκέντρωση των 10 mg/ml σε χλωριούχο νάτριο, η οποία συνιστάται για την ενδοφλέβια χορήγηση του BREVIBLOC. Μην εισάγετε πρόσθετες ουσίες στο BREVIBLOC 10 mg/ml Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση. Όταν χρησιμοποιείτε συγκέντρωση 10 mg/ml, η δόση εφόδου των 0,5 mg/kg/min για ασθενή που ζυγίζει 70 kg, είναι 3,5 ml.

#### *Υπερκοιλιακή Ταχυκαρδία*

Η αποτελεσματική δόση του BREVIBLOC για την αντιμετώπιση της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας είναι 50 έως 200 mcg/kg/min. Η μέση αποτελεσματική δόση είναι περίπου 100 mcg/kg/min. Αν και έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις που φτάνουν έως τα 300 mcg/kg/min αυτές, ελάχιστα αυξάνουν τη δραστηριότητα ενώ αυξάνουν τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, γι' αυτό δε συνιστώνται. Σε λίγους ασθενείς, η δόση των 25 mcg/kg/min υπήρξε επαρκής. Η δοσολογία του BREVIBLOC στις υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες πρέπει να εξατομικεύεται με τιτλοποίηση, κατά την οποία κάθε στάδιο αποτελείται από μία αρχική δόση εφόδου ακολουθούμενη από μία δόση συντήρησης.

## Διάγραμμα Ροής για την Έναρξη και Συντήρηση της Θεραπείας

Αρχική δόση έγχυσης 500 mcg/kg/min για 1 λεπτό META έγχυση συντήρησης 50 mcg/kg/min για 4 λεπτά\*

### Ανταπόκριση

Διατηρείστε την έγχυση στα 50 mcg/kg/min.

### Ανεπαρκής ανταπόκριση εντός 5 λεπτών

Επαναλάβετε τη χορήγηση 500 mcg/kg/min για 1 λεπτό. Αυξήστε την έγχυση συντήρησης σε 100 mcg/kg/min για 4 λεπτά.

### Ανταπόκριση

Διατηρήστε την έγχυση στα 100 mcg/kg/min.

### Ανεπαρκής ανταπόκριση εντός 5 λεπτών

Επαναλάβετε τη χορήγηση 500 mcg/kg/min για 1 λεπτό. Αυξήστε την έγχυση συντήρησης σε 150 mcg/kg/min για 4 λεπτά.

### Ανταπόκριση

Διατηρήστε την έγχυση στα 150 mcg/kg/min.

### Ανεπαρκής ανταπόκριση

Επαναλάβετε τη χορήγηση 500 mcg/kg/min για 1 λεπτό. Αυξήστε την έγχυση συντήρησης σε 200 mcg/kg/min και διατηρήστε την.

\*Καθώς προσεγγίζετε την επιθυμητή και ασφαλή καρδιακή συχνότητα-στόχο (π.χ. μείωση της αρτηριακής πίεσης), ΠΑΡΑΛΕΙΨΤΕ την έγχυση της δόσης εφόδου και μειώστε την επαυξητική δόση στην έγχυση συντήρησης από 50 mcg/kg/min σε 25 mcg/kg/min ή χαμηλότερα. Εάν είναι απαραίτητο, το διάστημα μεταξύ των σταδίων της τιτλοποίησης μπορεί να αυξηθεί από 5 σε 10 λεπτά.

Σημείωση: δόσεις συντήρησης άνω των 200 mcg/kg/min δεν έχει διαπιστωθεί ότι προσφέρουν σημαντικά μεγαλύτερο όφελος και η ασφάλεια των δόσεων άνω των 300 mcg/kg/min δεν έχει μελετηθεί.

Στην περίπτωση ανεπιθύμητης ενέργειας, η δοσολογία του BREVIBLOC μπορεί να μειωθεί ή να διακοπεί. Φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να υποχωρήσουν μέσα σε 30 λεπτά.

Εάν προκληθεί τοπική αντίδραση στο σημείο έγχυσης, θα πρέπει να γίνει χρήση εναλλακτικού σημείου έγχυσης και πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να αποφευχθεί η εξαγγείωση. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση βελόνας πεταλούδας.

Η απότομη διακοπή του BREVIBLOC σε ασθενείς δεν έχει αναφερθεί ότι προκαλεί συμπτώματα στέρησης που μπορεί να συμβεί με απότομη διακοπή των β-αποκλειστών μετά από μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (CAD). Παρόλα αυτά, πρέπει να δίνεται προσοχή στην απότομη διακοπή των εγχύσεων του BREVIBLOC σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Μετά την επίτευξη ικανοποιητικού ελέγχου της καρδιακής συχνότητας και τη σταθεροποίηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών με υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, είναι εφικτή η μεταφορά της θεραπείας σε εναλλακτικούς αντιαρρυθμικούς παράγοντες όπως βεραπαμίλη, προπρανολόλη ή μετοπρολόλη, διγοξίνη ή κινιδίνη.

Οι συνιστώμενες οδηγίες για αυτού του είδους την αλλαγή περιγράφονται ακολούθως, αλλά ο γιατρός θα πρέπει να λάβει προσεκτικά υπ' όψιν του τις συνταγογραφικές οδηγίες του εναλλακτικού φαρμάκου που επιλέγει:

#### Εναλλακτικό φάρμακο

Προπρανολόλη υδροχλωρική

Διγοξίνη

Βεραπαμίλη

Κινιδίνη

#### Δοσολογία

10 – 20 mg κάθε 4 – 6 ώρες (από το στόμα)

0,125 – 0,5 mg κάθε 6 ώρες (από το στόμα ή ενδοφλέβια)

80 mg κάθε 6 ώρες (από το στόμα)

200 mg κάθε 2 ώρες (από το στόμα)

Η δοσολογία του BREVIBLOC πρέπει να ελαττώνεται ως ακολούθως:

1. Τριάντα λεπτά μετά την πρώτη δόση του εναλλακτικού φαρμάκου, μειώστε το ρυθμό έγχυσης του BREVIBLOC κατά το ήμισυ (50%).
2. Μετά τη δεύτερη δόση του εναλλακτικού φαρμάκου, ελέγχεται η ανταπόκριση του ασθενούς και εάν διατηρείται ικανοποιητικός έλεγχος την πρώτη ώρα, διακόπτεται η έγχυση του BREVIBLOC.

Για τη χρήση της έγχυσης του BREVIBLOC έως 24 ώρες υπάρχουν επαρκή στοιχεία. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για έγχυση διάρκειας άνω των 24 ωρών. Συνεπώς, έγχυση διάρκειας άνω των 24 ωρών πρέπει να γίνεται μόνο με ιδιαίτερη προσοχή.

### **Περιεγχειρητική ταχυκαρδία και υπέρταση**

Κατά την αντιμετώπιση ταχυκαρδίας και/ή υπέρτασης στην περιεγχειρητική περίοδο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα.

- A) Για διεγχειρητική θεραπεία – κατά τη διάρκεια αναισθησίας όταν απαιτείται άμεσος έλεγχος, χορηγήστε δόση εφόδου 80 mg εφ' άπαξ για 15-30 δευτερόλεπτα, ακολουθούμενη από έγχυση 150 mcg/kg/min. Τιτλοποιήστε το ρυθμό έγχυσης κατάλληλα μέχρι τα 300 mcg/kg/min.
- B) Μετά την αφύπνιση από την αναισθησία, χορηγήστε έγχυση 500 mcg/kg/min για 4 λεπτά, ακολουθούμενη από έγχυση 300 mcg/kg/min.
- C) Σε μετεγχειρητικές καταστάσεις όταν υπάρχει χρόνος για τιτλοποίηση, χορηγήστε τη δόση εφόδου των 500 mcg/kg/min για ένα λεπτό πριν από κάθε στάδιο τιτλοποίησης, ώστε να προκληθεί ταχεία έναρξη δράσης. Εφαρμόστε στάδια τιτλοποίησης των 50, 100, 150, 200, 250 και 300 mcg/kg/min χορηγούμενα σε διαστήματα τεσσάρων λεπτών, σταματώντας μόλις επιτευχθεί η επιθυμητή θεραπευτική δράση.

Πρόσθετες πληροφορίες για τη δοσολογία: καθώς προσεγγίζετε την επιθυμητή και ασφαλή καρδιακή συχνότητα-στόχο (π.χ. μείωση της αρτηριακής πίεσης), παραλείψτε τη δόση εφόδου και μειώστε την επανειλημμένη δόση στην έγχυση συντήρησης στα 12,5-25 mcg/kg/min. Εάν είναι επιθυμητό, αυξήστε το διάστημα μεταξύ των σταδίων τιτλοποίησης από πέντε σε δέκα λεπτά.

Το BREVIBLOC πρέπει να διακόπτεται όταν η καρδιακή συχνότητα ή η αρτηριακή πίεση προσεγγίζουν γρήγορα ή υπερβαίνουν το όριο ασφαλείας και στη συνέχεια, πρέπει να επαναλαμβάνεται η χορήγηση χωρίς τη δόση εφόδου, σε χαμηλότερη δόση μετά την επάνοδο της καρδιακής συχνότητας ή της αρτηριακής πίεσης σε αποδεκτό επίπεδο.

### **Συμβατότητα με τα συνήθως χρησιμοποιούμενα Υγρά για Ενδοφλέβια Χρήση**

Το BREVIBLOC (esmolol HCL) ελέγχθηκε για συμβατότητα με δέκα συνήθως χρησιμοποιούμενα υγρά για ενδοφλέβια χρήση σε τελικό διάλυμα των 10 mg Esmolol HCL ανά ml. Το BREVIBLOC αποδείχθηκε ότι είναι συμβατό με τα πιο κάτω διαλύματα για τουλάχιστον 24 ώρες σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου ή υπό ψύξη.

DEXTROSE (5%) INJECTION

DEXTROSE (5%) IN LACTATED RINGER'S INJECTION

DEXTROSE (5%) IN RINGER'S INJECTION

DEXTROSE (5%) και SODIUM CHLORIDE (0,45%) INJECTION

DEXTROSE (5%) και SODIUM CHLORIDE (0,9%) INJECTION

LACTATED RINGER'S INJECTION

POTASSIUM CHLORIDE (40 mEq/liter) in DEXTROSE (5%) INJECTION

SODIUM CHLORIDE (0,45%) INJECTION, SODIUM CHLORIDE (0,9%) INJECTION

Το BREVIBLOC δεν ήταν συμβατό με το Όξινο Ανθρακικό Νάτριο (5%) Ενέσιμο.

Σημείωση: Πριν από τη χορήγηση, τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να ελέγχονται οπτικώς, όταν το επιτρέπει το διάλυμα και ο περιέκτης, για την ανεύρεση σωματιδίων και αποχρωματισμό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Σοβαρή βραδυκαρδία
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός μεγαλύτερος του 1<sup>ου</sup> βαθμού
- Καρδιογενές shock
- Έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια
- Υπερευαισθησία στο φάρμακο

### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### **Προειδοποιήσεις:**

Υπόταση: Σε κλινικές μελέτες, η συχνότερα παρατηρούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια (20%-50% των ασθενών) ήταν η υπόταση, οριζόμενη γενικώς ως συστολική πίεση μικρότερη από 90 mmHg και/ή διαστολική πίεση μικρότερη από 50 mmHg, η οποία ήταν ταχέως αναστρέψιμη, συνήθως μέσα σε 30 λεπτά, με την ελάττωση της δοσολογίας ή τη διακοπή της χορήγησης. Έτσι, συνιστάται να παρακολουθείται συχνά η αρτηριακή πίεση σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν BREVIBLOC, ιδιαίτερα όταν η αρτηριακή πίεση, πριν από τη θεραπεία, είναι χαμηλή. Υπόταση μπορεί να προκληθεί

σε οποιαδήποτε δόση αλλά εξαρτάται από τη δοσολογία γι' αυτό, δε συνιστώνται δόσεις πάνω από 200 mcg/kg/min. Στην περίπτωση υποτασικού επεισοδίου, ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να ελαττώνεται ή, εάν είναι απαραίτητο, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται. Η υπόταση συνοδεύεται από συμπτώματα (κυρίως εφίδρωση ή ζάλη) περίπου στο 12% των ασθενών.

Λόγω της αρνητικής δράσης στο χρόνο αγωγής, οι β-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού. Οι ηλικιωμένοι πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, αρχίζοντας τη χορήγηση με χαμηλότερη δόση, αλλά η ανοχή είναι συνήθως καλή στους ηλικιωμένους.

Οι β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό και τη διάρκεια των κρίσεων στηθάγχης σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal, λόγω αγγειοσπασίας των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία προκαλείται μέσω δράσης α-υποδοχέων που δεν αναστέλλονται. Οι μη εκλεκτικοί β-αποκλειστές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σ' αυτούς τους ασθενείς, ενώ οι εκλεκτικοί β<sub>1</sub>-αποκλειστές πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή.

**Καρδιακή Ανεπάρκεια:** Η διέγερση του συμπαθητικού είναι απαραίτητη για την υποστήριξη της λειτουργίας του κυκλοφορικού σε περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές ενέχουν τον κίνδυνο περαιτέρω καταστολής της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και επιδείνωσης της ανεπάρκειας. Η συνεχής καταστολή του μυοκαρδίου με β-αποκλειστές για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Με το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα επικείμενης καρδιακής ανεπάρκειας, το BREVIBLOC πρέπει να διακόπτεται. Παρόλο που η διακοπή μπορεί να είναι αρκετή λόγω του βραχέως χρόνου ημίσειας ζωής του BREVIBLOC, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ειδικής θεραπείας (βλέπε ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ). Η χρήση του BREVIBLOC για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης σε ασθενείς με υπερκοιλιακές αρρυθμίες πρέπει να γίνεται με προσοχή, όταν ο ασθενής είναι απορρυθμισμένος αιμοδυναμικά ή όταν παίρνει άλλα φάρμακα που ελαττώνουν κάποιο ή όλα τα ακόλουθα: περιφερικές αντιστάσεις, πλήρωση μυοκαρδίου, συσπαστικότητα μυοκαρδίου ή ηλεκτρική αγωγή στο μυοκάρδιο. Παρά την ταχεία έναρξη και την ταχεία διακοπή της δράσης του BREVIBLOC, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανάτου σε πολύπλοκες κλινικές καταστάσεις, στις οποίες χορηγήθηκε το BREVIBLOC για τον έλεγχο του κοιλιακού ρυθμού.

Οι ασθενείς με παθήσεις που συνοδεύονται από βρογχόσπασμο, γενικώς, δεν πρέπει να λαμβάνουν β-αποκλειστές. Λόγω της σχετικής β<sub>1</sub> εκλεκτικότητάς του και της δυνατότητας τιτλοποίησής του, το BREVIBLOC πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παθήσεις που συνοδεύονται από βρογχόσπασμο. Όμως, επειδή η β<sub>1</sub> εκλεκτικότητα δεν είναι απόλυτη, το BREVIBLOC πρέπει να τιτλοποιείται με προσοχή ώστε να χορηγηθεί η χαμηλότερη δυνατή, αποτελεσματική δόση. Στην περίπτωση πρόκλησης βρογχόσπασμου, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως και θα πρέπει να χορηγείται ένας β<sub>2</sub> αγωνιστής, εφόσον είναι απαραίτητο, ο οποίος θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με ιδιαίτερη προσοχή καθώς, οι ασθενείς αυτοί έχουν ήδη ταχείς κοιλιακούς ρυθμούς.

Το BREVIBLOC πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, επειδή ο όξινος μεταβολίτης του BREVIBLOC αποβάλλεται αναλλοίωτος, κυρίως από τα νεφρά. Η αποβολή του όξινου μεταβολίτη ελαττώνεται σημαντικά σε ασθενείς που βρίσκονται στο τελευταίο στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, όπου ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται στο δεκαπλάσιο περίπου του φυσιολογικού και τα επίπεδα πλάσματος αυξάνονται σημαντικά.

Οι β-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία. Εάν ο σφυγμός ελαττωθεί σε λιγότερο από 50-55 παλμούς το λεπτό σε ηρεμία και ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία, η δόση πρέπει να ελαττώνεται.

Οι β-αποκλειστές μπορούν ν' αυξήσουν τόσο την ευαισθησία προς τα αλλεργιογόνα, όσο και τη βαρύτητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Σε ασθενείς με περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές (νόσος ή σύνδρομο Raynaud, διαλείπουσα χωλότητα), οι β-αποκλειστές πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή, καθώς είναι πιθανό να παρουσιαστεί επιδείνωση αυτών των διαταραχών.

Η χρήση των εγχύσεων BREVIBLOC για περισσότερο από 24 ώρες δεν έχει αξιολογηθεί εκτενώς. Εγχύσεις διάρκειας μεγαλύτερης από 24 ώρες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

Το BREVIBLOC πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό δύσπνοιας ή άσθματος.

### **Χρήση σε παιδιά:**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του BREVIBLOC σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **Χρήση σε ηλικιωμένους:**

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους. Η ανάλυση των δεδομένων από 252 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, δεν έδειξε την ύπαρξη διακυμάνσεων των φαρμακοδυναμικών δράσεων σε σύγκριση με τα δεδομένα ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών.

### **Προφυλάξεις:**

Η έγχυση συγκεντρώσεων 20 mg/ml έχει συσχετιστεί με σημαντικό φλεβικό ερεθισμό και θρομβοφλεβίτιδα σε πειραματόζωα και ανθρώπους. Η εξαγγείωση της έγχυσης των 20 mg/ml μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές τοπικές αντιδράσεις και πιθανή δερματική νέκρωση. Επομένως, συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 10 mg/ml ή έγχυση σε μικρές φλέβες ή μέσω καθετήρα-πεταλούδα πρέπει να αποφεύγονται.

Το BREVIBLOC πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε διαβητικούς ασθενείς που χρειάζονται έναν β-αδρενεργικό αποκλειστή. Οι β-αποκλειστές μπορεί να καλύπτουν μία ταχυκαρδία που παρατηρείται με υπογλυκαιμία αλλά εκδηλώσεις, όπως ζάλη και εφίδρωση, μπορεί να μην επηρεαστούν σημαντικά.

Οι ασθενείς με χαμηλή συστολική πίεση πριν από την χορήγηση της αγωγής πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των εγχύσεων τιτλοποίησης και συντήρησης με BREVIBLOC.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **• Μη Συνιστώμενη Συγχορήγηση:**

Ανταγωνιστές ασβεστίου: βεραπαμίλη και σε μικρότερο βαθμό διλτιαζέμη

- αρνητική επίδραση στη συσταλτικότητα και την κολποκοιλιακή αγωγή

Δακτυλίτιδα:

- η συγχορήγηση με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει το χρόνο της κολποκοιλιακής αγωγής

Κλονιδίνη

Οι β-αποκλειστές αυξάνουν τον κίνδυνο υπέρτασης που οφείλεται στο φαινόμενο “rebound”. Όταν χρησιμοποιείται κλονιδίνη σε συνδυασμό με μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές, όπως είναι η προπρανολόλη, η θεραπεία με κλονιδίνη πρέπει να συνεχίζεται για κάποιο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία, όταν ο β-αποκλειστής έχει διακοπεί.

### **• Προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Αντιαρρυθμικοί παράγοντες τάξης I (π.χ. δισοπυραμίδη, κινιδίνη) και αμιωδαρόνη:

- μπορεί να επηρεάσουν το χρόνο κολπικής αγωγής και να εκδηλώσουν αρνητική ινότροπο δράση.

Ινσουλίνη και από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα:

- μπορεί να ενισχύσουν την ελάττωση της γλυκόζης αίματος (ιδιαίτερα των μη εκλεκτικών β-αποκλειστών). Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να μην επιτρέψει την εκδήλωση των συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (ταχυκαρδία).

Αναισθητικά φάρμακα:

- Σε περιπτώσεις στις οποίες το επίπεδο ρύθμισης του όγκου υγρών του ασθενούς δεν είναι σαφές ή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα αντιυπερτασικά φάρμακα, μπορεί να υπάρξει εξασθένιση της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας και αυξημένος κίνδυνος υπότασης.
- Η συνέχιση των βήτα-αποκλειστών ελαττώνει τον κίνδυνο αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της διασωλήνωσης. Ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται όταν ο ασθενής λαμβάνει β-αποκλειστή μαζί με το BREVIBLOC.

### **• Λάβετε υπ' όψιν**

Ανταγωνιστές ασβεστίου: παράγωγα διυδροπυριδίνης όπως η νιφεδιπίνη:

- μπορεί ν' αυξηθεί ο κίνδυνος υπότασης.
- σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, η θεραπεία με β-αποκλειστές μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται η προσεκτική τιτλοποίηση του BREVIBLOC και η κατάλληλη αιμοδυναμική παρακολούθηση.

Φάρμακα που αναστέλλουν τη συνθετάση προσταγλανδινών: μπορεί να ελαττώσουν την υποτασική δράση των β-αποκλειστών.

Συμπαθητικομιμητικά φάρμακα: μπορεί να παρουσιάσουν αντίθετη δράση με τη δράση των β-αποκλειστών.

Ταυτόχρονη χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, βαρβιτουρικών και φαινοθειαζινών, καθώς και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων: μπορεί ν' αυξήσουν την υποτασική δράση. Η δοσολογία του BREVIBLOC πρέπει να προσαρμόζεται προς τα κάτω για την αποφυγή μη αναμενόμενης υπότασης. Δεδομένα από μια μελέτη αλληλεπίδρασης του BREVIBLOC με βαρφαρίνη έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση BREVIBLOC και βαρφαρίνης δε μεταβάλλει τα επίπεδα πλάσματος της βαρφαρίνης. Οι συγκεντρώσεις του BREVIBLOC ήταν διφορούμενα υψηλότερες μετά από συγχορήγηση με βαρφαρίνη.

Η ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση διγοξίνης και BREVIBLOC σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε αύξηση κατά 10-20% των επιπέδων ορού της διγοξίνης σε ορισμένα χρονικά σημεία. Η διγοξίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του BREVIBLOC.

Όταν μελετήθηκε η αλληλεπίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μορφίνης και BREVIBLOC σε υγιείς εθελοντές, δε διαπιστώθηκε μεταβολή των επιπέδων μορφίνης του ορού. Τα επίπεδα του BREVIBLOC στο αίμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση (steady-state) αυξήθηκαν κατά 46% παρουσία μορφίνης, αλλά οι φαρμακοκινητικές παράμετροι παρέμειναν αμετάβλητες.

Η επίδραση του BREVIBLOC στη διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκλήθηκε με σουξινυλοχολίνη μελετήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Η έναρξη του νευρομυϊκού αποκλεισμού από τη σουξινυλοχολίνη δεν επηρεάστηκε από το BREVIBLOC, αλλά η διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού παρατάθηκε από 5 σε 8 λεπτά.

Παρόλο που οι αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες αυτές δε φαίνεται να έχουν μεγάλη κλινική σημασία, εν τούτοις, το BREVIBLOC πρέπει να τιτλοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη, μορφίνη, σουξινυλοχολίνη ή βαρφαρίνη.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις του BREVIBLOC με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Όπως συμβαίνει με τους β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές, συνιστάται το BREVIBLOC να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με βεραπαμίλη σε ασθενείς με διαταραχή της κοιλιακής λειτουργίας. Ο συνδυασμός δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με διαταραχές της αγωγιμότητας και το BREVIBLOC δεν πρέπει να χορηγείται εντός 48 ωρών από τη διακοπή της βεραπαμίλης.

Οι υποτασικές δράσεις των εισπνεόμενων αναισθητικών παραγόντων μπορεί να ενισχυθούν παρουσία του BREVIBLOC. Η δοσολογία του κάθε φαρμάκου μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες για τη διατήρηση της επιθυμητής αιμοδυναμικής κατάστασης.

Φάρμακα που μειώνουν την κατεχολαμίνη όπως είναι η ρεζεπίνη, μπορεί να έχουν αθροιστική δράση όταν χορηγούνται μαζί με β-αποκλειστές. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα BREVIBLOC και έναν παράγοντα μείωσης της κατεχολαμίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανίχνευση σημείων υπότασης ή έντονης βραδυκαρδίας που μπορεί να καταλήξουν σε ίλιγγο, συγκοπή ή ορθοστατική υπόταση.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Παρόλο που δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες, η χρήση της εσμολόλης στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού έχει αναφερθεί ότι προκαλεί εμβρυϊκή βραδυκαρδία, η οποία συνεχίστηκε και μετά τη διακοπή της έγχυσης του φαρμάκου. Η χορήγηση του BREVIBLOC σε γυναίκες με υπόνοια κύησης ή με βέβαιη κύηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν η πιθανή ωφέλεια δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν το BREVIBLOC εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως, η χορήγηση του BREVIBLOC σε μητέρες που θηλάζουν πρέπει να γίνεται με προσοχή.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν εφαρμόζεται.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στη χορήγηση του BREVIBLOC σε κλινικές μελέτες επί 369 ασθενών με υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και σε περισσότερους από 600 διεγχειρητικούς και μετεγχειρητικούς ασθενείς που περιλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο ελεγχόμενων κλινικών μελετών ήταν ήπιες και παροδικές. Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η υπόταση. Αναφέρθηκαν θάνατοι μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, κατά τη διάρκεια

πολύπλοκων κλινικών καταστάσεων όπου προφανώς, το BREVIBLOC χορηγήθηκε απλά για τον έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας (βλέπε Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση/Καρδιακή Ανεπάρκεια).

Καρδιαγγειακό: Στο 12% των ασθενών παρουσιάστηκε συμπτωματική υπόταση (εφίδρωση, ζάλη) και η θεραπεία διακόπηκε περίπου στο 11% ασθενών, από τους οποίους οι μισοί περίπου ήταν συμπτωματικοί. Ασυμπτωματική υπόταση παρατηρήθηκε περίπου στο 25% των ασθενών. Η υπόταση υποχώρησε κατά τη διάρκεια της έγχυσης του BREVIBLOC στο 63% αυτών των ασθενών και εντός 30 λεπτών μετά τη διακοπή της έγχυσης στο 80% των υπολοίπων ασθενών. Η υπόταση συνοδεύεται από εφίδρωση στο 10% των ασθενών. Περιφερική ισχαιμία παρουσιάστηκε στο 1% περίπου των ασθενών. Σε λιγότερο από το 1% των ασθενών αναφέρθηκαν ωχρότητα, έξαψη, βραδυκαρδία (καρδιακή συχνότητα μικρότερη από 50 παλμούς ανά λεπτό), πόνος στο στήθος, λιποθυμία, πνευμονικό οίδημα και καρδιακή συγκοπή. Σε δύο ασθενείς χωρίς υπερκοιλιακή ταχυκαρδία αλλά με βαριά στεφανιαία νόσο (έμφραγμα του κάτω οπίσθιου μυοκαρδίου ή ασταθής στηθάγχη), εμφανίστηκε σοβαρή βραδυκαρδία/φλεβοκομβική παύση/ασυστολία, αναστρέψιμες και στις δύο περιπτώσεις με τη διακοπή της θεραπείας.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: Στο 3% των ασθενών παρουσιάστηκε ζάλη, στο 3% υπνηλία, στο 2% περίπου σύγχυση, κεφαλαλγία και διέγερση και στο 1% περίπου των ασθενών παρουσιάστηκε κόπωση. Παιραισθησία, εξασθένιση, κατάθλιψη, παραλογισμός, άγχος, ανορεξία και «ελαφρύ κεφάλι» αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 1% των ασθενών. Επίσης, αναφέρθηκε grand mal επιληπτική κρίση σε λιγότερο από το 1% των ασθενών, με ένα θάνατο.

Αναπνευστικό: Σε λιγότερο από το 1% των ασθενών αναφέρθηκαν βρογχόσπασμος, συριγμός, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση και ρόγχος.

Γαστρεντερικό: Στο 7% των ασθενών παρουσιάστηκε ναυτία. Στο 1% περίπου των ασθενών εμφανίστηκε έμετος. Σε λιγότερο από 1% των ασθενών παρουσιάστηκαν δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία και κοιλιακές διαταραχές. Επίσης, αναφέρθηκε διαταραχή της γεύσης.

Δέρμα (στο σημείο της έγχυσης): Στο 8% περίπου των ασθενών αναφέρθηκαν αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης που περιλαμβάνουν φλεγμονή και σκλήρυνση. Σε λιγότερο από το 1% των ασθενών αναφέρθηκαν οίδημα, ερύθημα, αποχρωματισμός του δέρματος, αίσθημα καύσου στο σημείο της έγχυσης, θρομβοφλεβίτιδα και τοπική δερματική νέκρωση λόγω εξαγγελίωσης.

Διάφορα: Καθένα από τα ακόλουθα αναφέρθηκε σε λιγότερο από το 1% των ασθενών: Κατακράτηση ούρων, διαταραχή ομιλίας, διαταραχή της όρασης, μεσομοπλατταίο άλγος, ρίγη και πυρετός. Περιεγχειρητικά έχουν παρατηρηθεί βραδυκαρδία και βρογχόσπασμος.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία του BREVIBLOC μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανακοπή (χορήγηση ενδοφλεβίως BREVIBLOC σε δόσεις 5000-6250 mcg/kg για πάνω από 1-2 λεπτά). Επιπλέον, η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία, υπόταση, ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό και απώλεια συνείδησης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν μέσα σε 10 λεπτά, σε μερικές περιπτώσεις με τη χορήγηση φαρμάκου με υπερτασική ενέργεια. Έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις μαζικής υπερδοσολογίας με BREVIBLOC λόγω σφάλματος κατά την αραιώση του BREVIBLOC 2,5 g/10 ml Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Ορισμένες από αυτές τις υπερδοσολογίες υπήρξαν θανατηφόρες, ενώ άλλες οδήγησαν σε μόνιμη ανικανότητα. Εφ' άπαξ δόσεις που κυμάνθηκαν από 625 mg έως 2,5 g (12,5-50 mg/kg) υπήρξαν θανατηφόρες. Οι ασθενείς ανένηψαν πλήρως από υπερδοσολογία με 1,75 g που χορηγήθηκαν μέσα σε ένα λεπτό ή από δόσεις των 7,5 g που χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας ώρας για καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς που επιβίωσαν φαίνεται να είναι εκείνοι των οποίων η κυκλοφορία ήταν δυνατόν να υποστηριχτεί μέχρι να σταματήσει η δράση του BREVIBLOC.

Λόγω του χρόνου ημίσειας ζωής που διαρκεί περίπου 9 λεπτά, το πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση της τοξικότητας πρέπει να είναι η διακοπή της έγχυσης του BREVIBLOC. Στη συνέχεια, βάσει της

κλινικής εικόνας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της εφαρμογής των ακόλουθων γενικών μέτρων.

Βραδυκαρδία: Ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης ή άλλου αντιχολινεργικού φαρμάκου

Βρογχόσπασμος: Ενδοφλέβια χορήγηση β<sub>2</sub> διεγέρτη και/ή παράγωγου θεοφυλλίνης

Καρδιακή ανεπάρκεια: Ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικού και/ή μιας γλυκοσίδης της δακτυλίτιδας. Σε περίπτωση καταπληξίας (shock) που οφείλεται σε ανεπαρκή καρδιακή συσταλτικότητα, ενδοφλέβια χορήγηση ινότροπου φαρμάκου. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης ντοπαμίνης, ντομπουταμίνης, ισοπροτερενόλης ή αμρινόνης.

Συμπτωματική υπόταση: Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και/ή φαρμάκων με υπερτασική δράση

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C07AB09

Το BREVIBLOC είναι ένας εκλεκτικός (καρδιοεκλεκτικός, β<sub>1</sub>-υποδοχείς) αποκλειστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων με ταχεία έναρξη δράσης, πολύ σύντομη διάρκεια δράσης και χωρίς σημαντική ενδογενή συμπαθητικομιμητική ή σταθεροποιητική της μεμβράνης δράση σε θεραπευτικές δόσεις. Το BREVIBLOC αναστέλλει τους β<sub>1</sub> υποδοχείς που βρίσκονται κυρίως στον καρδιακό μυ, αλλά αυτή η εκλεκτική του δράση δεν είναι απόλυτη και σε υψηλότερες δόσεις αρχίζει να εμφανίζεται αναστολή των β<sub>2</sub> υποδοχέων που βρίσκονται στους βρόγχους και στο αρτηριακό δίκτυο.

Η Υδροχλωρική Εσμολόλη, το δραστικό συστατικό του BREVIBLOC, σχετίζεται χημικά με την φαινοξυπροπανολαμίνη κατηγορία των βήτα-αποκλειστών. Έχει ενζυματικά ασταθή εστερική δράση που επιτρέπει τον ταχύ μεταβολισμό και το βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα.

Η Υδροχλωρική Εσμολόλη έχει μοριακό τύπο C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>Cl και μοριακό βάρος 331,8. Έχει ένα κέντρο ασυμμετρίας και εμφανίζεται με τη μορφή δύο εναντιομερών.

Η Υδροχλωρική Εσμολόλη είναι κρυσταλλική σκόνη λευκή έως υπόλευκη. Είναι σχετικώς υδρόφιλη ένωση ευδιάλυτη στο νερό και πολύ ευδιάλυτη στην αλκοόλη. Ο συντελεστής κατανομής της (οκτανόλη/νερό) σε pH 7,0 είναι 0,42 έναντι 17,0 της προπρανολόλης.

Το BREVIBLOC, όπως και οι άλλοι β-αποκλειστές, μπορεί να προκαλέσει αρνητική ινότροπο δράση. Κλινικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές έχουν αποδείξει ότι το BREVIBLOC αναστέλλει εκλεκτικά τους β<sub>1</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς της καρδιάς και ελαττώνει την καρδιακή συχνότητα κατά την ανάπαυση και κατά την άσκηση και μετριάξει την από την ισοπροτερενόλη προκαλούμενη αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Η στάθμη του BREVIBLOC στο αίμα αποδείχθηκε ότι βρισκόταν σε συνάρτηση με το βαθμό του β-αποκλεισμού. Μετά το τέλος της έγχυσης, παρατηρείται σημαντική αποκατάσταση του β-αποκλεισμού μέσα σε 10-20 λεπτά.

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες στον άνθρωπο έχουν δείξει ότι το BREVIBLOC παρουσιάζει τις τυπικές ενέργειες αποκλειστή των β-αδρενεργικών υποδοχέων:

Ελάττωση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση της διάρκειας του φλεβοκομβικού κύκλου, αύξηση του χρόνου αποκατάστασης του φλεβοκομβού, αύξηση του διαστήματος AH κατά τον φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό και κατά τον κολπικό ρυθμό και αύξηση της κολποκοιλιακής αγωγής.

Σε ασθενείς που έγινε ραδιοπυρηνική αγγειογραφία, βρέθηκε ότι το BREVIBLOC σε δόση 200 mcg/kg/min, προκαλεί ελάττωση του καρδιακού ρυθμού, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, του γινόμενου πίεσης/συχνότητας, του κλάσματος εξωθήσεως της δεξιάς και αριστερής κοιλίας και του καρδιακού δείκτη σε ανάπαυση, παρόμοια σε μέγεθος με αυτή που προκαλεί η ενδοφλέβια έγχυση προπρανολόλης (4 mg). Κατά την άσκηση, το BREVIBLOC προκαλεί μείωση της καρδιακής συχνότητας, του γινομένου πίεσης/συχνότητας και του καρδιακού δείκτη παρόμοια με αυτή που προκαλεί η προπρανολόλη αλλά σημαντικά μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης. Σε ασθενείς στους οποίους γίνεται καθετηριασμός της καρδιάς, το BREVIBLOC στην ανώτατη δόση των 300 mcg/kg/min παρουσιάζει αυτές τις ενέργειες και, επί πλέον, μικρή κλινικώς ασήμαντη αύξηση της διαστολικής πίεσης και της πίεσης των τριχοειδών του πνεύμονος. Τριάντα λεπτά μετά τη διακοπή της έγχυσης του BREVIBLOC οι αιμοδυναμικές παράμετροι επανέρχονται στις προ θεραπείας τιμές.

Η καρδιοεκλεκτική ενέργεια του BREVIBLOC έχει αποδεχθεί σε 10 ελαφρώς ασθματικούς ασθενείς.

Η έγχυση BREVIBLOC (100, 200 και 300 mcg/kg/min) δεν προκάλεσε σημαντική αύξηση στην



ειδική αντίσταση των αεροφόρων οδών σε σύγκριση με placebo. Στη δόση των 300 mcg/kg/min το BREVIBLOC προκάλεσε ελαφρά αύξηση της ευαισθησίας των βρόγχων στο ερέθισμα ξηρού αέρα. Τα αποτελέσματα αυτά δεν έχουν κλινική σημασία και το BREVIBLOC υπήρξε καλώς ανεκτό από όλους τους ασθενείς. Σε έξι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως προπρανολόλη στη δόση του 1 mg, δύο εμφάνισαν σημαντικό βρογχόσπασμο που χρειάστηκε βρογχοδιασταλτική θεραπεία. Σε έναν άλλον ασθενή που χορηγήθηκε προπρανολόλη παρουσιάστηκε βρογχόσπασμος που προκλήθηκε από ξηρά ατμόσφαιρα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τους πνεύμονες σε ασθενείς με αποφρακτικές πνευμονοπάθειες που ελάμβαναν θεραπευτικές δόσεις εσμολόλης για τη θεραπεία υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας (51 ασθενείς) ή βρίσκονταν σε περιεγχειρητική φάση (32 ασθενείς).

### Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία

Σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές ελεγχόμενες συγκριτικές μελέτες του BREVIBLOC (esmolol HCl) με placebo και προπρανολόλη, δόσεις συντήρησης των 50 ως 300 mcg/kg/min εσμολόλης βρέθηκαν ότι είναι πιο αποτελεσματικές από το placebo και περίπου το ίδιο αποτελεσματικές με την προπρανολόλη 3-6 mg που χορηγήθηκε με “bolus” ένεση, για τη θεραπεία υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας κυρίως της κοιλιακής μαρμαρυγής και του κοιλιακού πτερυγισμού. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς είχαν παρουσιάσει αρρυθμίες μετά την εγχείρηση. Περίπου στο 60-70% των ασθενών που τους χορηγήθηκε BREVIBLOC επετεύχθη το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα (είτε μείωση κατά 20% του καρδιακού ρυθμού, είτε μείωση του καρδιακού ρυθμού σε λιγότερο από 100 BPM ή, σπάνια, μετατροπή σε NSR) και περίπου το 95% από αυτούς ανταποκρίθηκαν στη δόση των 100 mcg/kg/min ή μικρότερη. Η μέση αποτελεσματική δόση του BREVIBLOC υπήρξε περίπου 100-115 mcg/kg/min και στις δύο μελέτες. Πολυκεντρικές, ελεγχόμενες μελέτες έδωσαν ουσιαστικά παρόμοια αποτελέσματα. Στη συγκριτική μελέτη με την προπρανολόλη, περίπου το 50% των ασθενών και στις δύο ομάδες, έπαιρνε συγχρόνως διγοξίνη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης βρέθηκαν ελαφρώς υψηλότερα και με τους δύο β-αποκλειστές στους ασθενείς που χορηγούνταν διγοξίνη.

Σε αυτές τις μελέτες, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 20-50% των ασθενών σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, που περιγράφηκε από τους ερευνητές είτε ως ανεπιθύμητη ενέργεια, είτε ως παρατήρηση συστολικής πίεσης χαμηλότερης από 90 mmHg ή διαστολικής πίεσης χαμηλότερης από 50 mmHg. Η υπόταση συνοδεύονταν από συμπτώματα (κυρίως εφίδρωση ή ζάλη) περίπου στο 12% των ασθενών και η θεραπεία διεκόπη περίπου στο 11% των ασθενών από προς οποίους μισοί παρουσίασαν συμπτώματα. Σε σύγκριση με την προπρανολόλη, η υπόταση ήταν περίπου τρεις φορές πιο συχνή με την εσμολόλη (53% έναντι 17%). Η υπόταση αναστράφηκε γρήγορα με τη μείωση του ρυθμού έγχυσης ή μετά τη διακοπή της θεραπείας με εσμολόλη. Και για το BREVIBLOC και για την προπρανολόλη, αναφέρθηκε υπόταση σπανιότερα σε ασθενείς που έπαιρναν συγχρόνως δακτυλίτιδα.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το BREVIBLOC μεταβολίζεται γρήγορα με υδρόλυση του εστερικού δεσμού, κυρίως από τις εστεράσες που βρίσκονται στο κυτόπλασμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και όχι από τις χολινεστεράσες του πλάσματος ή την ακετυλοχολινεστεράση της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η ολική κάθαρση από το σώμα του ανθρώπου είναι περίπου 20 l/kg/ώρα που είναι μεγαλύτερη από τον κατά λεπτό όγκο του αίματος. Επομένως, ο μεταβολισμός της εσμολόλης δεν περιορίζεται από το ρυθμό ροής του αίματος στους ιστούς που πραγματοποιείται ο μεταβολισμός όπως το ήπαρ ή δεν επηρεάζεται από τη ροή του αίματος στο ήπαρ ή το νεφρό. Η εσμολόλη έχει μικρό χρόνο ημιζωής κατανομής (περίπου 2 λεπτά), ενώ ο χρόνος ημιζωής της αποβολής μετά από ενδοφλέβια έγχυση είναι 9 λεπτά περίπου.

Με την κατάλληλη αρχική δόση εφόδου του BREVIBLOC, τα σταθεροποιημένα επίπεδα (steady-state) της εσμολόλης στο αίμα για δόσεις από 50-300 mcg/kg/min επιτυγχάνονται μέσα σε πέντε λεπτά. (Η steady-state επιτυγχάνεται σε 30 λεπτά χωρίς την αρχική δόση εφόδου). Πάνω από αυτές τις δόσεις, η steady-state της εσμολόλης στο αίμα αυξάνεται γραμμικώς και η κινητική είναι ανεξάρτητη της δοσολογίας. Η steady-state στο αίμα επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης αλλά μειώνεται γρήγορα μετά το τέλος της έγχυσης. Λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής, τα επίπεδα της εσμολόλης στο αίμα μπορεί να μεταβληθούν γρήγορα με την αύξηση ή μείωση του ρυθμού της έγχυσης και να εξαφανισθούν γρήγορα με τη διακοπή της.

Η εσμολόλη υδρολύεται στον όξινο μεταβολίτη ASL-8123 και σε μεθανόλη. Ο όξινος μεταβολίτης έχει αδύναμη δραστηριότητα β-αποκλειστή (μικρότερη από το 0,1% της εσμολόλης). Λόγω του γρήγορου μεταβολισμού της εσμολόλης στο αίμα, λιγότερο από το 2% του φαρμάκου αποβάλλεται αμετάβλητο μέσω των ούρων. Μέσα σε 24 ώρες από το τέλος της έγχυσης, ανευρίσκεται στα ούρα περίπου 73-88% της δόσης, ως όξινος μεταβολίτης της εσμολόλης. Ο όξινος μεταβολίτης έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3,7 ώρες περίπου και αποβάλλεται στα ούρα με κάθαρση περίπου ίση προς το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Η αποβολή του όξινου μεταβολίτη μειώνεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική πάθηση και ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή είναι περίπου δέκα φορές μεγαλύτερος του φυσιολογικού και τα επίπεδα στο πλάσμα είναι αυξημένα σημαντικά. Τα επίπεδα της μεθανόλης στο αίμα, μετρημένα σε άτομα στα οποία χορηγήθηκε BREVIBLOC σε ρυθμό 300 mcg/kg/λεπτό επί 6 ώρες και 150 mcg/kg/λεπτό επί 24 ώρες, βρέθηκαν περίπου ίσα με τα ενδογενή και 2% χαμηλότερα από τα επίπεδα που συνήθως συνδέονται με την τοξικότητα της μεθανόλης. Στον άνθρωπο η εσμολόλη δεσμεύεται κατά 55% περίπου από πρωτεΐνες του πλάσματος, ενώ ο όξινος μεταβολίτης συνδέεται σε ποσοστό μόνο 10%.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

#### Καρκινογένεση, Μεταλλαξιγένεση, Διαταραχές της Γονιμότητας

Λόγω της μικρής διάρκειας στη χρήση του, δεν έχουν γίνει μελέτες για την καρκινογένεση, τη μετάλλαξη και αναπαραγωγή με το BREVIBLOC. Μελέτες τερατογένεσης σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση του BREVIBLOC σε δόσεις έως 3000 mcg/kg/min (δεκαπλάσιες της μέγιστης δόσης συντήρησης στον άνθρωπο) επί 30 λεπτά καθημερινώς δεν έδωσαν ενδείξεις τοξικότητας για τη μητέρα, το έμβryo ή τερατογένεσης, ενώ μία δόση των 10.000 mcg/kg/min προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα και θάνατο. Στα κουνέλια, χορήγηση ενδοφλεβίως σε δόσεις έως 1000 mcg/kg/min επί 30 λεπτά δεν έδωσε ενδείξεις τοξικότητας για τη μητέρα, το έμβryo ή τερατογένεσης, ενώ 2500 mcg/kg/min προκάλεσαν περιορισμένη τοξικότητα στη μητέρα και αυξημένη απορρόφηση από το έμβryo.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα**

Sodium chloride  
Sodium acetate  
Glacial acetic acid  
Sodium hydroxide ή Hydrochloric acid  
Water for injections

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το BREVIBLOC δεν είναι συμβατό με το διττανθρακικό νάτριο.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες  
Μετά την αποσφράγιση: 24 ώρες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C. Μόλις αποσφραγισθεί πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών. Να μην ψύχεται και να μην καταψύχεται. Φυλάσσεται σε μέρος το οποίο δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

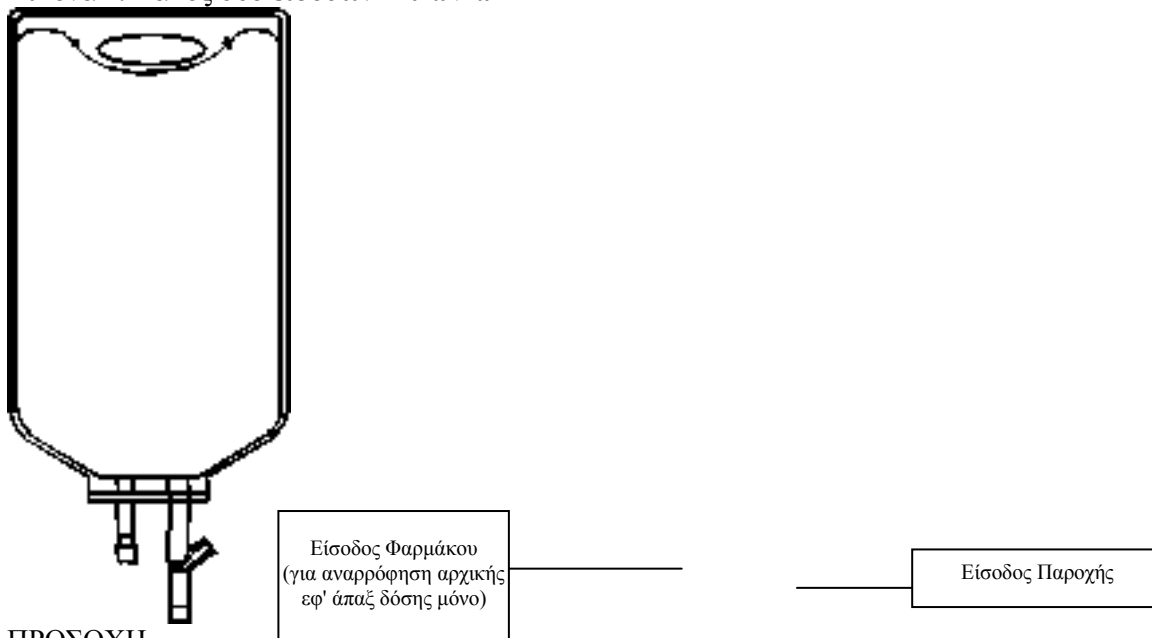
### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το BREVIBLOC 10 mg/ml Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση διατίθεται σε συσκευασία σάκου 250 ml από πολυολεφίνη, χωρίς latex, με διπλές εισόδους από PVC.

## 6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Το BREVIBLOC 10 mg/ml Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση διατίθεται σε σάκους PL-2408 των 250 ml, οι οποίοι είναι έτοιμοι για χρήση, χωρίς latex, σάκοι πολυολεφίνης με δύο εισόδους PVC, μια είσοδο φαρμάκου και μια είσοδο παροχής. **Στην περίπτωση του BREVIBLOC 10 mg/ml Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση, η είσοδος φαρμάκου πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την αναρρόφηση από τον περιέκτη της αρχικής εφ' άπαξ δόσης. Η είσοδος αναρρόφησης φαρμάκου δεν προορίζεται για επανειλημμένη εφ' άπαξ χορήγηση. Χρησιμοποιείστε άσηπτη τεχνική κατά την αναρρόφηση της εφ' άπαξ δόσης. Μην προσθέτετε άλλα φάρμακα στο BREVIBLOC 10 mg/ml Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.** Κάθε σάκος προορίζεται για χρήση σε έναν ασθενή μόνο και δεν περιέχει συντηρητικά. Μόλις παραβιαστεί η ασφάλεια της εισόδου και αναρροφηθεί το προϊόν από τον περιέκτη, ο σάκος πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών. Πετάξτε οποιαδήποτε ποσότητα φαρμάκου δε χρησιμοποιήθηκε. Μην επανασυνδέετε μερικώς χρησιμοποιημένους σάκους.

Εικόνα 1. Σάκος δύο εισόδων IntraVia®



### ΠΡΟΣΟΧΗ

Μη χρησιμοποιείτε πλαστικούς περιέκτες σε εν σειρά συνδέσεις. Τέτοιου είδους χρήση μπορεί να οδηγήσει σε εμβολή, λόγω του υπολειπόμενου αέρα που αναρροφάται από τον πρώτο περιέκτη, πριν από την ολοκλήρωση της χορήγησης του υγρού από το δεύτερο περιέκτη.

### ΑΝΟΙΓΜΑ

Μην απομακρύνετε τη μονάδα από το περιτύλιγμα μέχρι να είστε έτοιμοι να τη χρησιμοποιήσετε. Μη χρησιμοποιείτε τη μονάδα, εάν το περιτύλιγμα έχει ανοιχτεί ή έχει υποστεί βλάβη. Το περιτύλιγμα είναι φραγμός υγρασίας. Ο εσωτερικός σάκος διατηρεί τη στεριότητα του διαλύματος.

Σκίστε το περιτύλιγμα στην εγκοπή και αφαιρέστε τον προαναμεμιγμένο σάκο. Μπορεί να παρατηρηθεί κάποια αδιαφάνεια στο πλαστικό, λόγω της απορρόφησης υγρασίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αποστείρωσης. Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν επηρεάζει την ποιότητα ή την ασφάλεια του διαλύματος. Η αδιαφάνεια θα εξαφανιστεί σταδιακά.

Ελέγξτε για μικροδιαρροές πιέζοντας σταθερά τον εσωτερικό σάκο. Εάν διαπιστωθούν διαρροές, απορρίψτε το διάλυμα, καθώς η στεριότητα μπορεί να έχει επηρεαστεί. Μη χρησιμοποιείτε το διάλυμα, εάν δεν είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο και εάν η ασφάλεια δεν είναι ακεραιή.

### ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ (χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική)

1. Αναρτήστε τον περιέκτη στο ειδικό στήριγμα.
2. Απομακρύνετε το πλαστικό προστατευτικό από την πύλη εξόδου στη βάση του περιέκτη.
3. Εφαρμόστε το σετ χορήγησης. Ανατρέξτε στις λεπτομερείς οδηγίες που συνοδεύουν το σετ.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ**

**ΒΑΧΤΕΡ (HELLAS) Ε.Π.Ε.**

Μετσόβου 3

141 21 Ν. Ηράκλειο - Αττική

Τηλ.: 210 28 80 000

Αντιπρόσωπος στην Κύπρο

**P.T. Hadjigeorgiou Co Ltd**

Τ.Θ. 51318, 3301 Λεμεσός

ΚΥΠΡΟΣ

ΤΗΛ.: 25 37 24 25

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ**

Ελλάδα: 37229/07/07-04-2008

Κύπρος: S00386

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Ελλάδα: 08/12/2004

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα: 07/04/2008

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Κύπρο: 14/03/2007

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο: 09/01/2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

16-02-2010