

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brevibloc 10 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Brevibloc 10 mg/ml solución para perfusión contiene 10 mg de clorhidrato de esmolol por ml. Cada bolsa de 250 ml contiene 2500 mg de clorhidrato de esmolol.

Excipientes: Este medicamento contiene 30,45 mmol (o 700 mg) de sodio aproximadamente por bolsa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarilla.

La solución tiene un pH entre 4,5- 5,5 y una osmolaridad de 300 mOsm/l aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Taquicardia supraventricular (excepto para los síndromes de preexcitación) o taquicardia sinusal no compensada

Brevibloc está indicado para el control rápido del ritmo ventricular en pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular en el período perioperatorio, posoperatorio u otras circunstancias donde es aconsejable controlar a corto plazo el ritmo ventricular con un agente de acción corta. Brevibloc también está indicado para la taquicardia sinusal no compensada, cuando, a juicio del médico, la frecuencia cardiaca elevada requiere una intervención específica

- Taquicardia e hipertensión arterial que se producen en la fase perioperatoria

Tratamiento de la taquicardia y la hipertensión que se producen durante la inducción de la anestesia y la intubación traqueal, durante la cirugía, al despertar de la anestesia y en el periodo posoperatorio, cuando, a juicio del médico, se considere indicada dicha intervención específica.

Brevibloc no está indicado para su uso en niños de hasta 18 años (ver Sección 4.2), Brevibloc no está destinado para utilizarse en pacientes crónicos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

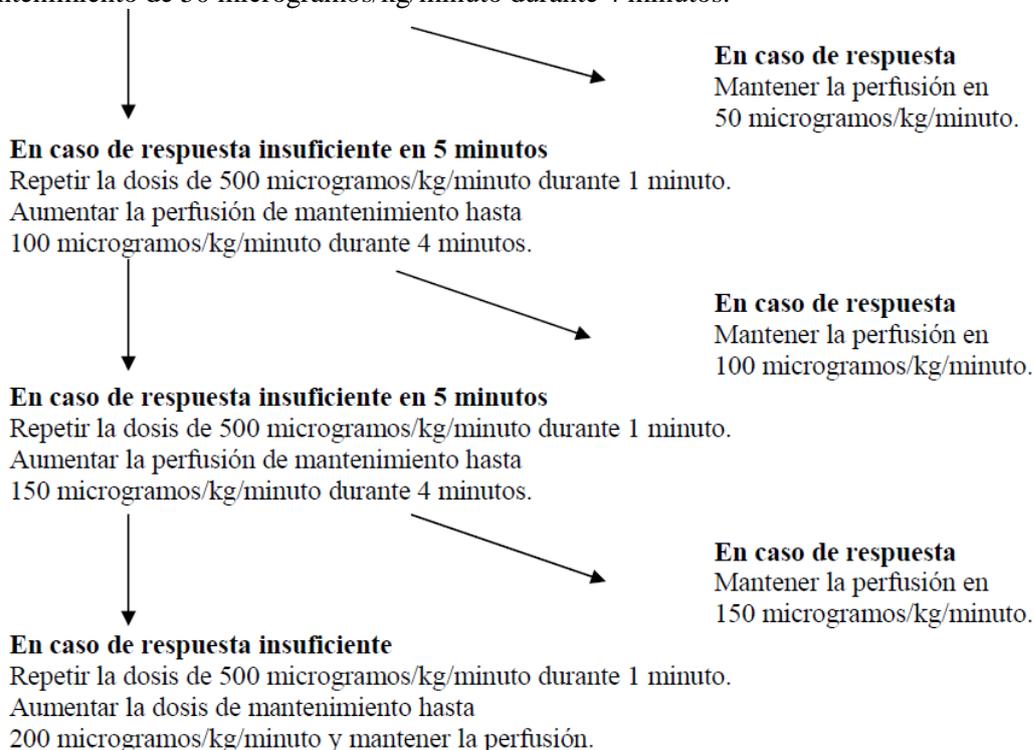
Brevibloc 10 mg/ml solución para perfusión es una solución isoosmótica de 10 mg/ml recomendada para administración intravenosa.

TAQUIARRITMIA SUPRAVENTRICULAR (excepto para los síndromes de preexcitación) O TAQUICARDIA SINUSAL NO COMPENSADA

La posología de Brevibloc en taquiarritmias supraventriculares debe adaptarse a cada paciente como se indica en el siguiente diagrama de flujo.

Diagrama de inicio y de mantenimiento del tratamiento

Dosis de carga de 500 microgramos/kg/minuto durante 1 minuto SEGUIDA DE una perfusión de mantenimiento de 50 microgramos/kg/minuto durante 4 minutos.



Dosis de carga

Puede ser necesario ajustar la dosis de carga en función de la respuesta hemodinámica (frecuencia cardiaca, presión arterial).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento eficaz para una administración continua y progresiva se sitúa entre 50 y 200 microgramos/kg/minuto. Se pueden utilizar dosis de 25 microgramos/kg/minuto.

Puede ser necesario ajustar la dosis de mantenimiento en función de la respuesta hemodinámica deseada.

La administración de dosis de más de 200 microgramos/kg/minuto produce un escaso efecto reductor adicional de la frecuencia cardiaca y aumenta la tasa de reacciones adversas.

Las dosis de carga y de mantenimiento de Brevibloc que se deben administrar a pacientes de distintos pesos se resumen en la Tabla 1 y Tabla 2 respectivamente.

Tabla 1
Volumen de Brevibloc 10 mg/ml necesarios para una
DOSIS DE CARGA INICIAL de 500 µg/kg/minuto

Volumen (ml)	Peso del paciente (kg)									
	40	50	60	70	80	90	100	110	120	
	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	

Tabla 2
Volumen de Brevibloc 10 mg/ml necesarios para una
DOSIS DE MANTENIMIENTO a velocidades de perfusión entre 12,5 y 300 µg/kg/minuto

Peso del paciente (kg)	Velocidad de dosificación						
	12.5 µg/kg/min	25 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	300 µg/kg/min
	Cantidad a administrar por hora para alcanzar la velocidad de dosificación (ml/h)						
40	3 ml/h	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	36 ml/h	48 ml/h	72 ml/h
50	3,75 ml/h	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	45 ml/h	60 ml/h	90 ml/h
60	4,5 ml/h	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	54 ml/h	72 ml/h	108 ml/h
70	5,25 ml/h	10,5 ml/h	21 ml/h	42 ml/h	63 ml/h	84 ml/h	126 ml/h
80	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	48 ml/h	72 ml/h	96 ml/h	144 ml/h
90	6,75 ml/h	13,5 ml/h	27 ml/h	54 ml/h	81 ml/h	108 ml/h	162 ml/h
100	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	60 ml/h	90 ml/h	120 ml/h	180 ml/h
110	8,25 ml/h	16,5 ml/h	33 ml/h	66 ml/h	99 ml/h	132 ml/h	198 ml/h
120	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	72 ml/h	108 ml/h	144 ml/h	216 ml/h

1 ml de Brevibloc equivale a 10 mg de esmolol.

A medida que se alcanza la frecuencia cardiaca deseada o el criterio de seguridad (p.ej., tensión arterial disminuida), DETENGA la dosis de carga y reduzca el incremento de las dosis de mantenimiento de 50 microgramos/kg/minuto a 25 microgramos/kg/minuto o menos. Si es necesario, puede modificarse la duración de los intervalos de perfusión de 5 a 10 minutos.

TAQUICARDIA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PERIOPERATORIAS

La pauta posológica de la taquicardia y la hipertensión perioperatoria puede variar de la manera siguiente

Para tratamiento intraoperatorio- durante la anestesia, cuando se requiere un control inmediato:

- se administra una inyección de bolo de 80 mg durante 15 a 30 segundos seguido de una perfusión de 150 microgramos/kg/minuto. que puede aumentarse hasta un máximo de 300 microgramos/kg/minuto si es necesario. El volumen de perfusión necesario para pacientes de diferente peso se proporciona en la Tabla 2.

Al despertar de la anestesia

- una perfusión de 500 microgramos/kg/minuto durante 4 minutos seguida de una perfusión de 300 microgramos/kg/minuto. El volumen de perfusión necesario para pacientes de diferente peso se proporciona en la Tabla 2.

En las fases postoperatorias cuando se disponga de tiempo para realizar un ajuste de dosis

- se debe administrar una dosis de carga de 500 microgramos/kg/minuto durante 1 minuto antes de cada paso de ajuste de dosis para producir una reacción rápida. Deben ajustarse las dosis de forma escalonada de 50, 100, 150, 200, 250 y 300 microgramos/kg/minuto durante 4 minutos y parar

cuando se consiga el efecto terapéutico deseado. El volumen de perfusión necesario para pacientes de diferente peso se proporciona en la Tabla 2.

Dosis máximas recomendadas:

- Para controlar adecuadamente la presión arterial, pueden ser necesarias dosis más elevadas (250-300 microgramos/kg/minuto). La seguridad de las dosis de más de 300 microgramos/kg/minuto no se ha estudiado adecuadamente.

Posibles efectos que se deben conocer durante la administración de Brevibloc:

En caso de que se produzca una reacción adversa, se puede reducir o interrumpir la dosis de Brevibloc. Las reacciones adversas farmacológicas deben desaparecer en un plazo de 30 minutos.

Si se produce una reacción local en el lugar de la perfusión, debe utilizarse un punto de perfusión alternativo y tomar precauciones para evitar la extravasación.

No se ha evaluado exhaustivamente la administración de Brevibloc durante más de 24 horas. Sólo deben realizarse perfusiones mayores de 24 horas si se toman las debidas precauciones.

Se recomienda finalizar la perfusión paulatinamente debido al posible riesgo de sufrir una taquicardia de rebote y una hipertensión de rebote. Al igual que todos los betabloqueantes, debido a que no se pueden excluir los efectos de rebote, debe tenerse precaución con la interrupción brusca de la administración de Brevibloc en los pacientes con enfermedades de las arterias coronarias (EAC).

Sustitución de la terapia con Brevibloc por otros medicamentos

Cuando los pacientes alcancen un control adecuado de la frecuencia cardiaca y una situación clínica estable, debe realizarse el relevo terapéutico a otros medicamentos alternativos (como antiarrítmicos o antagonistas de calcio).

Reducción de la dosis:

Cuando se sustituya Brevibloc por otros medicamentos, el médico debe tener en cuenta las indicaciones del prospecto del medicamento seleccionado y reducir la dosis de Brevibloc como se indica a continuación:

- En la primera hora siguiente a la administración de la primera dosis del medicamento de reemplazo, reduzca la velocidad de perfusión de Brevibloc a la mitad (50%).
- Después de administrar la segunda dosis del medicamento alternativo, vigile la respuesta del paciente y, si es satisfactoria durante la primera hora, interrumpa la perfusión de Brevibloc.

Información adicional sobre dosificación

Cuando se consiga el efecto terapéutico deseado o el criterio de seguridad (p.ej., disminución de la presión arterial), detenga la dosis de carga y reduzca la perfusión incremental hasta 12,5 a 25 microgramos/kg/minuto. Además, si es necesario, aumente el intervalo existente entre los pasos de ajuste de dosis de 5 a 10 minutos.

Si la frecuencia cardiaca o la tensión arterial se aproximan rápidamente al límite de seguridad o lo superan debe interrumpirse la administración de Brevibloc para reiniciarla a continuación, sin dosis de carga, con una dosis inferior una vez que la frecuencia cardiaca o la presión arterial hayan vuelto a un nivel aceptable.

Poblaciones especiales

Personas mayores de 65 años

Las personas de edad avanzada deben tratarse con precaución empezando con una dosis inferior.

No se han realizado estudios especiales en personas de edad avanzada. Sin embargo, estudios comparativos realizados en 252 pacientes mayores de 65 años no han puesto de manifiesto ninguna modificación de los efectos farmacodinámicos frente a datos de pacientes menores de 65.

Pacientes con insuficiencia renal

Cuando Brevibloc se administra por perfusión, deben extremarse las precauciones en pacientes con insuficiencia renal, dado que el metabolito ácido de Brevibloc se excreta inalterado por los riñones. La excreción del metabolito ácido disminuye significativamente en pacientes con enfermedades renales terminales, y la semivida de eliminación es diez veces superior a la normal, con niveles en plasma bastante elevados.

Pacientes con insuficiencia hepática

En caso de sufrir insuficiencia hepática, no es necesario tomar precauciones especiales, puesto que las esterasas presentes en los glóbulos rojos desempeñan una función clave en el metabolismo de Brevibloc.

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Brevibloc en niños menores de 18 años, por lo tanto Brevibloc no está indicada para su uso en población pediátrica (ver sección 4.1). Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (puede producirse sensibilidad cruzada entre los betabloqueantes)
- Bradicardia sinusal grave (menos de 50 pulsaciones por minuto);
- Síndrome de disfunción sinusal; trastornos graves de conductancia del nodo auriculoventricular (sin marcapasos); bloqueo AV de segundo o tercer grado;
- Shock cardiogénico;
- Hipotensión grave;
- Insuficiencia cardíaca descompensada;
- La administración intravenosa concomitante o reciente de verapamilo calcio. No se debe administrar Brevibloc en un plazo de 48 horas posteriores a la interrupción del tratamiento con verapamilo (ver sección 4.5);
- Feocromocitoma no tratado;
- Hipertensión pulmonar;
- Crisis asmática aguda;
- Acidosis metabólica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Se recomienda monitorizar permanentemente la presión arterial y el ECG de todos los pacientes tratados con Brevibloc.

El empleo de Brevibloc para el control de la respuesta ventricular en pacientes con arritmias supraventriculares se debe hacer con precaución si el paciente presenta un deterioro hemodinámico o está tomando otros medicamentos que incrementen alguno o todos estos factores: resistencia periférica, llenado del miocardio, contracción miocárdica o propagación del impulso eléctrico en el miocardio. A pesar de que los efectos de Brevibloc aparecen y desaparecen rápidamente, pueden producirse reacciones graves, entre

las que se incluyen pérdida de conciencia, shock cardiogénico o parada cardiaca. Se han notificado varios casos de muerte en estados clínicos complejos en los que supuestamente se estaba administrando Brevibloc para controlar el ritmo ventricular.

El efecto adverso más frecuente observado es la hipotensión, que está relacionada con la dosis pero que se puede producir con cualquiera pudiendo ser grave. En el caso de un episodio de hipotensión se debe bajar la velocidad de perfusión o, si es necesario, se interrumpirá. La hipotensión suele ser reversible (en los 30 minutos siguientes a la interrupción de la administración de Brevibloc). En algunos casos pueden ser necesarias intervenciones adicionales para restaurar la presión arterial. En los pacientes con una presión arterial sistólica baja, se necesita mucho cuidado cuando se ajusta la dosis y durante la infusión de mantenimiento.

Con el uso de Brevibloc se han producido bradicardia, incluida la bradicardia grave, y paro cardiaco. Brevibloc debe usarse con especial precaución en pacientes con frecuencias cardiacas bajas antes del tratamiento y sólo cuando se considere que los posibles beneficios compensan el riesgo.

Brevibloc está contraindicado en pacientes que sufran una bradicardia sinusal grave previamente existente (ver sección 4.3).

Si la frecuencia del pulso disminuye a menos de 50-55 pulsaciones por minuto en reposo y el paciente experimenta síntomas asociados a la bradicardia, debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento.

En la insuficiencia cardiaca congestiva es necesario realizar una estimulación simpática para mejorar la función circulatoria. Un betabloqueo puede conllevar un posible riesgo de deprimir aún más la contracción del miocardio y precipitar una insuficiencia más grave. Si se sigue deprimiendo el miocardio con agentes betabloqueantes durante un período de tiempo, en algunos casos se puede producir una insuficiencia cardiaca.

Se debe tener precaución cuando se usa Brevibloc en pacientes con la función cardiaca comprometida. Cuando aparezca el primer signo o síntoma de amenaza de insuficiencia cardiaca, debe interrumpirse la administración de Brevibloc. Aunque la suspensión del tratamiento debe ser suficiente debido a la corta semivida de eliminación de Brevibloc, se debe tener en cuenta la posibilidad de un tratamiento específico (ver sección 4.9).

Brevibloc está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada (ver sección 4.3).

Debido a su efectivo negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes sólo se deben administrar con precaución a pacientes con un bloqueo cardiaco de primer grado u otras alteraciones de la conducción cardiaca (ver sección 4.3).

Brevibloc se debe usar con precaución y sólo después del tratamiento previo junto con bloqueantes de los receptores alfa en pacientes con feocromocitoma (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución cuando Brevibloc se utiliza para tratar la hipertensión tras una hipotermia inducida.

Como norma general, los pacientes que sufran enfermedades broncoespásticas no deben recibir betabloqueantes. Debido a su relativa selectividad beta-1 y al ajuste de dosis, Brevibloc debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedades broncoespásticas. Sin embargo, como la selectividad beta-1 no es absoluta, debe evaluarse cuidadosamente el uso de Brevibloc para obtener la dosis efectiva más baja posible. En caso de aparecer un broncoespasmo, debe interrumpirse la perfusión inmediatamente y administrarse un agonista beta 2 si es necesario.

Si el paciente ya recibe un medicamento beta 2 agonista, puede que sea necesario volver a evaluar su dosis.

Brevibloc debe usarse con precaución en pacientes con un historial de sibilancias o asma.

Precauciones

Brevibloc debe usarse con precaución en diabéticos o en presencia de sospecha o con hipoglucemia. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas prodrómicos de una hipoglucemia, como la taquicardia. Sin embargo no influye sobre los mareos y la sudoración. El uso concomitante de betabloqueantes y medicamentos antidiabéticos puede intensificar el efecto de estos últimos (reducción de la glucosa en sangre) (ver sección 4.5).

Se han producido reacciones en el lugar de la perfusión con el uso de Brevibloc tanto de 10 mg/ml como de 20 mg/ml. Entre estas reacciones se incluyen irritación e inflamación del lugar de la perfusión, así como reacciones más graves como tromboflebitis, necrosis y vesiculación, en particular cuando están asociadas a la extravasación (ver sección 4.8). Se debe evitar la perfusión de Brevibloc en venas pequeñas o mediante un catéter con aletas. Si se produce una reacción local en el lugar de la perfusión, debe utilizarse un punto de perfusión alternativo.

Los betabloqueantes pueden incrementar el número y la duración de los episodios de angina de pecho en pacientes con angina de Prinzmetal debido a la vasoconstricción de las arterias coronarias por oposición mediada por el receptor alfa. No se debe emplear betabloqueantes no selectivos para esos pacientes y deben utilizarse los bloqueantes beta-1 selectivos sólo bajo la más estricta supervisión.

En pacientes con hipovolemia, Brevibloc puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. Por tanto, Brevibloc debe usarse con precaución en esos pacientes.

En el caso de pacientes que sufran trastornos circulatorios periféricos (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), deben usarse betabloqueantes con gran precaución, ya que pueden agravar estos trastornos.

Algunos betabloqueantes, especialmente los administrados intravenosamente, incluido el Brevibloc, se han asociado a niveles elevados de potasio e hiperpotasemia. El riesgo aumenta en los pacientes con factores de riesgo como la insuficiencia renal y aquellos sometidos a hemodiálisis.

Los betabloqueantes pueden aumentar la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Puede que los pacientes que usen betabloqueantes no respondan a las dosis habituales de epinefrina que se utilizan para tratar reacciones anafilácticas o anafilactoides (ver sección 4.5).

Los betabloqueantes se han asociado al desarrollo de psoriasis o erupciones psoriasiformes y al agravamiento de la psoriasis. En pacientes con psoriasis o un historial familiar de psoriasis, deben administrarse betabloqueantes tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos esperados.

Los betabloqueantes, como el propranolol y el metoprolol, pueden enmascarar determinados signos clínicos de hipertiroidismo (como la taquicardia). La retirada repentina del tratamiento existente con betabloqueantes en pacientes con riesgo o sospecha de desarrollar tirotoxicosis puede precipitar una tormenta tiroidea y estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 30,45 mmol (o 700 mg) de sodio por bolsa, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener cuidado siempre que se utilice Brevibloc con otros medicamentos que puedan causar hipotensión o bradicardia: Los efectos de Brevibloc pueden incrementarse o se pueden agravar los efectos adversos de hipotensión o bradicardia.

Los antagonistas de calcio como el verapamilo y, en menor medida, el diltiazem, afectan negativamente a la contracción y la conducción auriculoventricular. Esta combinación no se debe utilizar en pacientes con trastornos de la conducción y no debe administrarse Brevibloc en las 48 horas posteriores a la interrupción del tratamiento con verapamilo (ver sección 4.3).

Los antagonistas de calcio como los derivados de la dihidropiridina (p. ej., el nifedipino) pueden aumentar el riesgo de hipotensión. En pacientes con insuficiencia cardíaca y que están siendo tratados con antagonistas de calcio, el tratamiento con agentes betabloqueantes puede causar insuficiencia cardíaca. Se recomienda valorar cuidadosamente la administración de Brevibloc y monitorizar correctamente la hemodinámica.

El uso concomitante de Brevibloc y medicamentos antiarrítmicos de clase I (p. ej., la disopiramida, la quinidina) y amiodarona pueden potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción atrial e inducir efectos inotrópicos negativos.

El uso concomitante de Brevibloc e insulina o medicamentos orales antidiabéticos puede intensificar el efecto de reducción de los niveles de azúcar en sangre (especialmente en el caso de los betabloqueantes no selectivos). El bloqueo beta-adrenérgico puede prevenir la aparición de signos de hipoglucemia (taquicardia), pero puede que no se enmascaren otras manifestaciones, como los mareos y la sudoración.

Anestésicos: en situaciones en las que la situación volémica del paciente sea incierta o se utilicen simultáneamente medicamentos contra la hipertensión arterial, se puede producir una atenuación de la taquicardia refleja e incrementarse el riesgo de sufrir hipotensión. Si continúa el betabloqueo, se reduce el riesgo de sufrir arritmias durante la inducción y la intubación. Debe informarse al anestesista si el paciente recibe un agente betabloqueante además del Brevibloc. Los efectos hipotensores de agentes anestésicos por inhalación pueden incrementarse en presencia de Brevibloc. Se puede modificar la dosis de alguno de los agentes según sea necesario para mantener la hemodinámica deseada.

La combinación de Brevibloc con bloqueantes ganglionares puede aumentar el efecto hipotensor.

Los AINES pueden disminuir los efectos hipotensores de los betabloqueantes.

Se deben extremar las precauciones al usar floctafenina o amisulprida simultáneamente con betabloqueantes.

La administración simultánea de antidepresivos tricíclicos (como la imipramina y amitriptilina), barbitúricos y fenotiazinas (como la clorpromazina), así como otros medicamentos antipsicóticos (como la clozapina) puede incrementar el efecto reductor de la presión arterial. Debe ajustarse la dosificación de Brevibloc en los niveles más bajos para evitar un episodio de hipotensión inesperado.

Cuando se usan betabloqueantes, los pacientes con riesgo de sufrir reacciones anafilácticas pueden presentar una mayor reacción ante la exposición a alérgenos (ya sea accidental, diagnóstica o terapéutica). Puede que los pacientes que usen betabloqueantes no respondan a las dosis habituales de epinefrina que se utilizan para tratar reacciones anafilácticas (ver sección 4.4).

Los efectos de Brevibloc se pueden contrarrestar con medicamentos simpaticomiméticos que tengan una actividad agonista beta adrenérgica con su administración concomitante. Puede que tenga que ajustarse la dosis de cualquiera de los medicamentos en función de la respuesta del paciente, o bien usarse los medicamentos terapéuticos alternativos considerados.

Los reductores de las catecolaminas, como la reserpina, pueden provocar una intensificación de los efectos si se suministran con medicamentos betabloqueantes. Por tanto, los pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con Brevibloc y un reductor de las catecolaminas deben vigilarse especialmente por si aparecieran indicios de hipotensión o bradicardia marcada que puedan provocar vértigos, síncope o hipotensión ortostática.

El uso de betabloqueantes con moxonidina o antagonistas alfa-2 (como la clonidina) aumenta el riesgo de hipertensión de rebote por retirada. Si la clonidina o la moxonidina se utilizan en combinación con un betabloqueante y ambos tratamientos tienen que ser interrumpidos, se debe suspender primero el del betabloqueante y tras unos días el de la clonidina o la moxonidina.

El uso de betabloqueantes con derivados del cornezuelo del centeno puede ocasionar vasoconstricción periférica grave e hipertensión.

Los datos obtenidos de un estudio de interacciones entre Brevibloc y warfarina demostraron que la administración concomitante de ambos no altera los niveles de warfarina en plasma. No obstante, las concentraciones de Brevibloc eran ambigüamente superiores si se administraban con warfarina.

Cuando se administraron digoxina y Brevibloc de manera simultánea por vía intravenosa a voluntarios sanos, hubo un incremento del 10-20% de los niveles plasmáticos de digoxina en momentos determinados. La combinación de glucósidos digitálicos y Brevibloc puede incrementar el tiempo de conducción AV. La digoxina no afectó a la farmacocinética de Brevibloc.

Cuando se estudió la interacción de la morfina intravenosa y el Brevibloc en personas sanas, no se observó ningún efecto en los niveles plasmáticos de morfina. Los niveles de Brevibloc en equilibrio estacionario aumentaron un 46% en presencia de morfina, pero no se modificaron otros parámetros farmacocinéticos.

Se ha estudiado el efecto de Brevibloc en la duración del bloqueo neuromuscular inducido mediante cloruro de suxametonio o mivacurio en pacientes intervenidos quirúrgicamente. La aparición del bloqueo neuromuscular por el cloruro de suxametonio no se vio afectada por Brevibloc, pero la duración de dicho bloqueo se prolongó de 5 a 8 minutos. Brevibloc alargó moderadamente la duración clínica (18,6%) y el índice de recuperación (6,7%) de mivacurio.

Aunque las interacciones observadas en los estudios de warfarina, digoxina, morfina, cloruro de suxametonio o mivacurio no son muy importantes desde el punto de vista clínico, debe evaluarse cuidadosamente el uso de Brevibloc en pacientes que reciban un tratamiento simultáneo con ellos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de clorhidrato de esmolol en mujeres embarazadas. Los estudios con animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de clorhidrato de esmolol durante el embarazo.

Según la acción farmacológica, en la última fase del embarazo deben tenerse en cuenta los efectos adversos en el feto y el neonato (en especial hipoglucemia, hipotensión y bradicardia).

Si se considera necesario el tratamiento con Brevibloc, deben monitorizarse el flujo sanguíneo útero placentario y el crecimiento fetal. Debe controlarse cuidadosamente al recién nacido.

Lactancia

El clorhidrato de esmolol no debe utilizarse durante la lactancia.

No se sabe si el clorhidrato de esmolol o sus metabolitos se excretan con la leche materna. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/niños.

Fertilidad

No hay datos en humanos de los efectos de esmolol sobre la fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

En caso de que aparezcan reacciones adversas, se puede reducir o interrumpir la dosis de Brevibloc.

La mayoría de las reacciones adversas observadas han sido de gravedad media y de carácter pasajero. La más importante ha sido la hipotensión.

Se han clasificado las siguientes reacciones adversas según el sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC) y su frecuencia.

Nota: La frecuencia de aparición de reacciones adversas se clasifica como sigue:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($\geq 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			Hiperpotasemia Acidosis metabólica
Trastornos psiquiátricos		Depresión Ansiedad	Pensamiento anormal		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Somnolencia Dolor de cabeza Parestesia Alteración de la atención Estado confusional Agitación	Síncope Convulsiones Trastorno del habla		
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos cardiacos			Bradicardia Bloqueo auriculoventricular Aumento de la presión arterial pulmonar Insuficiencia cardiaca Extrasístoles	Pausa sinusal Asístole	Ritmo idioventricular acelerado Arterioespasmo coronario Parada cardiaca

			ventriculares Ritmo nodal Angina de pecho		
Trastornos vasculares	Hipotensión		Isquemia periférica Palidez Sofocos	Tromboflebitis 2	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea Edema pulmonar Broncoespasmo Sibilancias Congestión nasal Roncus Estertores		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Vómitos	Disnea Edema pulmonar Broncoespasmo Sibilancias Congestión nasal Roncus Estertores		
Trastornos gastrointestinales	Diaforesis 1		Cambio de color de la piel 2 Eritema 2	Necrosis de la piel (debido a la extravasación) 2	Psoriasis 3 Angioedema Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor musculoesquelético 4		
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia Fatiga Reacción en el lugar de la inyección Reacción en el lugar de la perfusión Inflamación en el lugar de la perfusión Induración del lugar de la perfusión	Escalofrío Pirexia Edema 2 Dolor 2 Ardor en la zona de la perfusión Equimosis en el lugar de la perfusión		Flebitis en el lugar de la perfusión Vesículas en el lugar de la perfusión Vesiculación 2

1 Los mareos y la diaforesis están asociados a la hipotensión sintomática.

2 Asociados a las reacciones en el punto de inyección y de perfusión.

3 Los betabloqueantes (como tipo de medicamento) pueden causar psoriasis en algunos casos o empeorarla.

4 Incluido dolor en la parte intermedia del omóplato y costocondritis

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se han registrado casos de sobredosis accidentales con soluciones concentradas de Brevibloc. Algunas de estas dosis han resultado letales, mientras que otras han causado una discapacidad permanente. Las dosis de carga comprendidas en el intervalo de 625 mg a 2,5 g (entre 12,5 y 50 mg/kg) fueron letales.

Síntomas

Pueden aparecer los siguientes síntomas en caso de sobredosis: hipotensión arterial grave, bradicardia sinusal, bloqueo AV, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico, paro cardiaco, broncoespasmo, insuficiencia respiratoria, pérdida de conciencia hasta el coma, convulsiones, náuseas, vómitos, hipoglucemia e hiperpotasemia.

Tratamiento

Debido a la corta semivida de eliminación de Brevibloc (9 minutos aproximadamente), el primer paso en el control de la toxicidad debe ser la interrupción de la administración del fármaco. El tiempo que tardan en desaparecer los síntomas después de una sobredosis dependerá de la cantidad de Brevibloc administrada. Es posible que tarde más de los 30 minutos observados con la interrupción del tratamiento con dosis de Brevibloc a nivel terapéutico. Puede que sea necesario proporcionar ventilación mecánica. Según los efectos clínicos observados, deben tomarse también las siguientes medidas generales:

Bradicardia: debe administrarse atropina u otro medicamento anticolinérgico por vía intravenosa. Puede que sea necesario un marcapasos si no se puede tratar correctamente la bradicardia.

Broncoespasmo: deben administrarse simpatomiméticos beta 2 nebulizados. Si esto no es suficiente, puede considerarse la administración intravenosa de simpatomiméticos beta 2 o aminofilina.

Hipotensión sintomática: deben administrarse fluidos y/o hipertensivos por vía intravenosa.

Depresión cardiovascular o shock cardiaco: se pueden administrar diuréticos o simpatomiméticos. La dosis de simpatomiméticos (en función de los síntomas: dobutamina, dopamina, noradrenalina, isoprenalina, etc.) dependerá del efecto terapéutico.

En caso de que sea necesario ampliar el tratamiento, se pueden administrar los siguientes medicamentos por vía intravenosa en función de la situación clínica y a juicio del profesional sanitario a cargo del tratamiento:

- Atropina;
- Sustancias de efecto inotrópico;
- Iones de calcio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes betabloqueantes selectivos.
Código ATC: C07AB09

Brevibloc es un agente betabloqueante selectivo (cardioselectivo) de los receptores adrenérgicos. A dosis terapéuticas, Brevibloc no posee una actividad simpatomimética intrínseca (ISA) ni una actividad estabilizadora de la membrana.

El clorhidrato de esmolol, principio activo del Brevibloc, está químicamente relacionado con el tipo de betabloqueantes de fenoxipropanolamina.

Según sus propiedades farmacológicas, Brevibloc tiene un efecto rápido y la duración de sus efectos es muy corta, por lo que la dosis se puede ajustar rápidamente.

Si se utiliza una dosis de bolo, se llegará al equilibrio estacionario en plasma en un plazo de 5 minutos. Sin embargo el efecto terapéutico se alcanza de forma más rápida que dicho equilibrio estacionario. Se puede ajustar la velocidad de perfusión posteriormente para obtener el efecto farmacológico deseado.

Brevibloc tiene el conocido efecto hemodinámico y electrofisiológico de los betabloqueantes:

- Disminución de la frecuencia cardiaca en reposo y en actividad;
- Disminución de la isoprenalina que causa el aumento de la frecuencia cardiaca;
- Prolongación del tiempo de recuperación del nodo SA;
- Retardo de la conducción AV;
- Prolongación del intervalo AV con ritmo sinusal normal y durante la estimulación auricular sin retardo en las fibras His-Purkinje;
- Prolongación del intervalo PQ, inducción del bloqueo AV de segundo grado;
- Prolongación del periodo refractario funcional auricular y ventricular;
- Efecto inotrópico negativo con fracción de eyección reducida;
- Reducción de la tensión arterial.

Población pediátrica

Se realizó un estudio no controlado de farmacocinética/ eficacia en 26 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 2 y los 16 años con taquicardia supraventricular (TSV). Se administró una dosis de carga de 1000 microgramos/kg de Brevibloc seguido de una perfusión continua de 300 microgramos/kg/minuto. La TSV se resolvió en el 65% de los pacientes a los 5 minutos de comenzar el tratamiento con esmolol.

En un estudio aleatorio de comparación de dosis no controlado, se evaluó la eficacia en 116 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 semana y 7 años con hipertensión arterial después de reparación de coartación aórtica. Los pacientes recibieron una perfusión inicial de 125 microgramos/kg, 250 microgramos/kg o 500 microgramos/kg, seguida de una perfusión continua de 125 microgramos/kg/minuto, 250 microgramos/kg/minuto o 500 microgramos/kg/minuto respectivamente. No se observó diferencia significativa en el efecto hipotensor entre los 3 grupos de dosis. El 54% de todos los pacientes necesitó tomar una medicación diferente a Brevibloc para alcanzar un control satisfactorio de la tensión. En este sentido no hubo diferencia clara entre los distintos grupos de dosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La cinética del esmolol es lineal en adultos sanos y la concentración en plasma es proporcional a la dosis. Si no se usa una dosis de carga, se alcanzarán concentraciones de equilibrio estacionario en plasma a los 30 minutos con dosis de 50 a 300 microgramos/kg por minuto.

Distribución

La semivida de distribución del clorhidrato de esmolol es muy corta, del orden de 2 minutos.

El volumen de distribución es de 3,4 l/kg.

La unión del clorhidrato de esmolol con las proteínas plasmáticas es del 55%, en comparación con sólo el 10% del metabolito ácido.

Biotransformación

El metabolismo del clorhidrato de esmolol es independiente cuando la dosis oscila entre 50 y 300 microgramos/kg/minuto.

El clorhidrato de esmolol es metabolizado por esterasas en un metabolito ácido (ASL-8123) y en metanol. Esto se produce mediante la hidrólisis del grupo éster por las esterasas presentes en los glóbulos rojos.

Eliminación

La semivida de eliminación después de la administración intravenosa es del orden de 9 minutos. El aclaramiento total es de 285 ml/kg/minuto; es independiente del flujo sanguíneo hepático o de cualquier otro órgano. El clorhidrato de esmolol se excreta a través de los riñones, en parte sin modificar (menos del 2% de la dosis administrada) y en parte en forma de metabolito ácido con una débil acción betabloqueante (menos del 0,1% de esmolol). El metabolito ácido se excreta en la orina y tiene una semivida de unas 3,7 horas.

Niños

Se realizó un estudio farmacocinético en 22 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 3 y los 16 años. Se administró una dosis de carga de 1000 microgramos/kg de Brevibloc seguida de una perfusión continua de 300 microgramos/kg/minuto. La media observada del aclaramiento corporal total fue de 119 ml/kg/minuto, el volumen de distribución medio fue de 283 ml/kg y la semivida de eliminación terminal media fue de 6,9 minutos, lo que indica que la cinética de Brevibloc en niños es similar a la de los adultos. No obstante, se observó una gran variabilidad interindividual.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha observado ningún efecto teratógeno en estudios con animales. Se ha observado un efecto embriotóxico en conejos (incremento de la reabsorción fetal), que fue causada probablemente por Brevibloc. Este efecto se observó con dosis al menos 10 veces superiores a la dosis terapéutica. No se han realizado estudios sobre el efecto del Brevibloc sobre la fertilidad y en los efectos peri y postnatales. En varias pruebas in vitro e in vivo se demostró que Brevibloc no es mutagénico. No se ha analizado la seguridad de Brevibloc en estudios de larga duración.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Acetato de sodio
Ácido acético glacial
Hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico para ajuste de pH
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad el producto no debe mezclarse con otros medicamentos ni con soluciones de bicarbonato sódico.

6.3. Periodo de validez

En bolsa VIAFLO: 21 meses.

En bolsa INTRAVIA: 24 meses

El producto abierto es estable fisicoquímicamente durante 24 h entre 2° y 8°C

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y los tiempos de conservación empleados antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de las 24 h entre 2° y 8°C, a menos que la apertura se haya llevado a cabo en condiciones asépticas y validadas

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bolsa de 250 ml de polipropileno (PP), poliamida (PA) y polietileno (PE) con un sistema de doble puerto de polietileno (PE) en una sobrebolsa híbrida de película ámbar transparente/lámina de aluminio opaco, tamaño de envase de 1 bolsa.

Bolsa poliolefínica (PO) de 250 ml sin látex con dos puertos de polivinil cloruro (PVC) en una sobrebolsa de película aluminio/aluminio. Tamaño del envase de 1 bolsa

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Brevibloc 10 mg/ml solución para perfusión está disponible en bolsas de 250 ml, bolsas listas para usar, con dos puertos: un puerto de medicación y otro para la administración. **En el caso de Brevibloc 10 mg/ml solución para perfusión, el puerto de medicación debe usarse sólo para extraer un bolo inicial de la bolsa; el puerto para la extracción de la medicación no está destinado a la administración repetida de bolos. Utilice una técnica aséptica al extraer la dosis del bolo. No añada ningún otro medicamento a Brevibloc 10 mg/ml solución para perfusión.** Cada bolsa debe usarse sólo para un paciente. Una vez roto el sello del puerto y extraído el producto del envase, la bolsa debe usarse en un plazo máximo de 24 horas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. No vuelva a conectar las bolsas utilizadas.

Figura 1. Bolsa VIAFLO de dos puertos

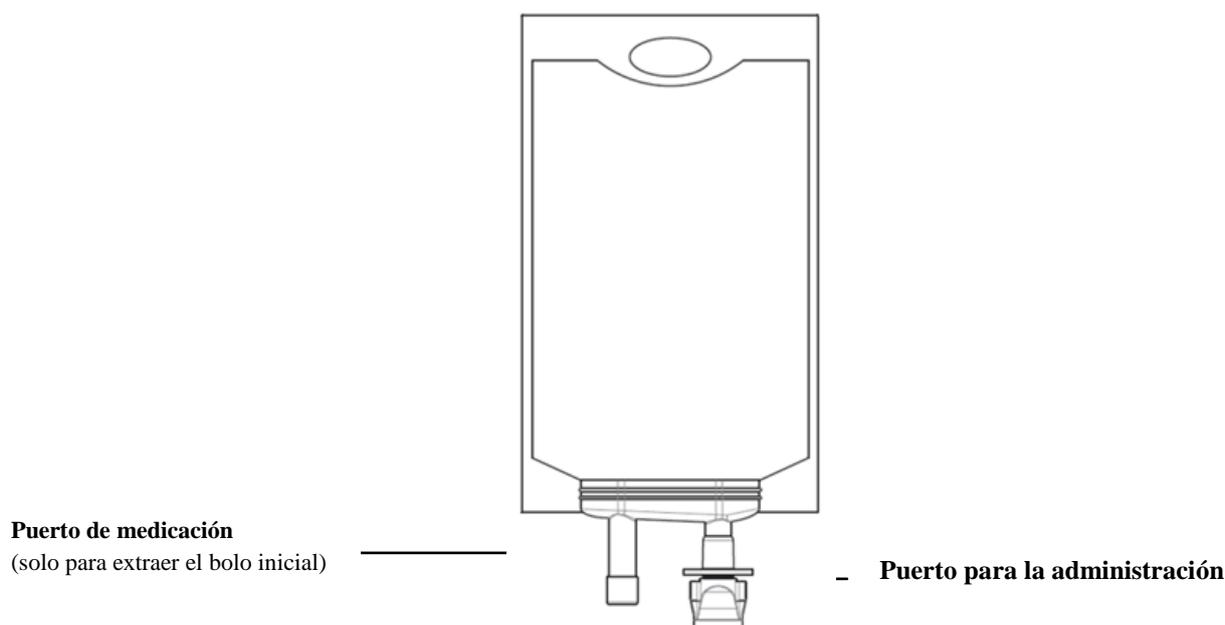
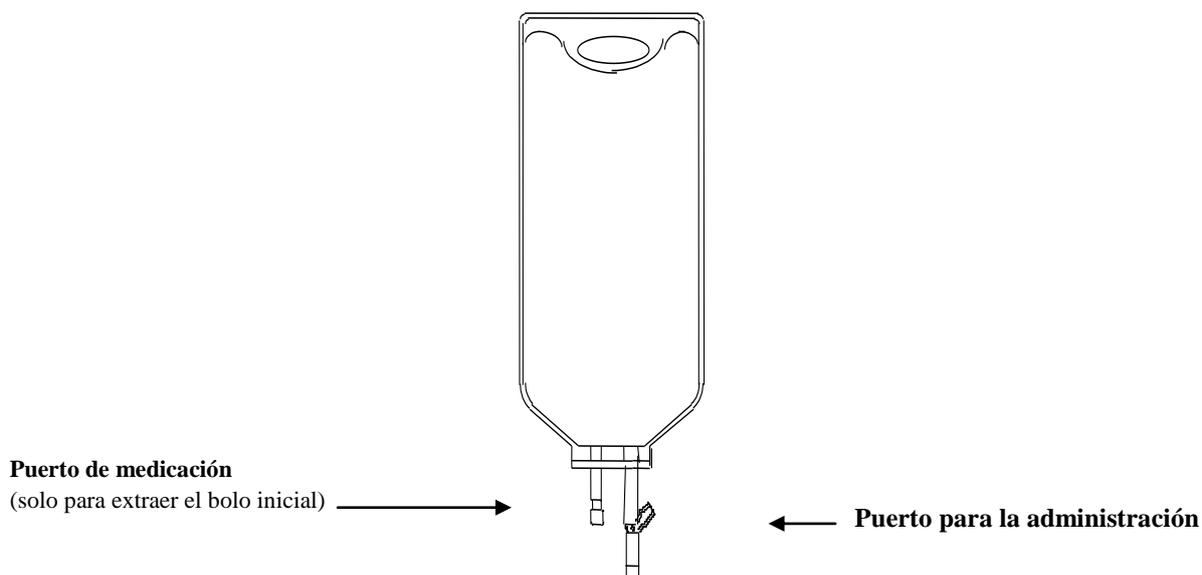


Figura 2. Bolsa INTRAVIA de dos puertos



Precauciones

No conectar en serie envases de plástico. Este tipo de utilización puede producir embolias debidas al aire residual extraído del envase primario antes de que finalice la administración del líquido contenido en el envase secundario.

Para abrir

No saque la unidad de la sobrebolsa hasta que esté lista para su uso. No utilizar si la sobrebolsa ha sido abierta previamente o si está dañada. La sobrebolsa es una barrera frente a la humedad. La bolsa interior mantiene la esterilidad de la solución.

Rasgue la sobrebolsa por la ranura y saque la bolsa de solución. Es posible que observe cierta opacidad en el plástico debido a la absorción de la humedad durante el proceso de esterilización. Esto es normal y no afecta ni a la seguridad ni a la calidad de la solución. La opacidad disminuirá de forma gradual. Compruebe la ausencia de pequeñas fugas apretando con fuerza la bolsa interior. Si se detectan fugas, deseche la solución, ya que puede que no sea estéril. Antes de su administración inspeccione visualmente la solución en busca de partículas o coloración. Sólo las bolsas con solución transparente e incolora o ligeramente amarillenta pueden ser utilizadas.

No añada ningún aditivo a Brevibloc 10 mg/ml solución para perfusión.

Preparación para administración por vía intravenosa (usar una técnica aséptica)

1. Cuelgue el envase por el ojal.
2. Quite el protector de plástico del puerto de administración en la parte inferior del envase.
3. Conecte el equipo de administración. Consulte las instrucciones de uso que acompañan al equipo.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxter, S.L.
Pouet de Camilo 2,
46394 Ribarroja del Turia (Valencia)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.608

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

26 de julio de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022.