RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BREVIBLOC 10 mg/ml Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALI/QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene :
Esmololo Cloridrato 10 mg
Eccipienti: sodio cloruro, sodio acetato e sodio idrossido

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BREVIBLOC è indicato nel trattamento a breve termine delle:

Tachicardie sopraventricolari (al di fuori delle sindromi di preeccitazione), e particolarmente: fibrillazione atriale, flutter atriale, tachicardia sinusale ed in tutti i casi in cui si giudichi necessario un betabloccante di brevissima durata d'azione.

Tachicardia ed ipertensione che si manifestino anche durante il periodo peri-operatorio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il medicinale è una soluzione, pronta all'uso di 10 mg/ml iso-osmotica, raccomandata per la somministrazione endovenosa di Brevibloc.

Tachiaritmia sopraventricolare
La posologia dell'esmololo deve essere adattata ad ogni paziente. Ogni step consiste di una dose d'attacco seguita da una dose di mantenimento. La dose di mantenimento efficace è tra i 50 e i 200 microgrammi/kg/min, sebbene siano state usate dosi inferiori come 25 e superiori come 300 microgrammi/kg/min

Diagramma di flusso per l'inizio ed il mantenimento della terapia

Dose di attacco: 500 mcg/kg/min per 1minuto,
poi, dose di mantenimento: 50 mcg/kg/min al minuto per 4 minuti

Se vi è risposta
Mantenere la dose di mantenimento a 50 mcg/kg/min.

Se dopo 5 minuti la risposta è insufficiente
Ricominciare con una dose di attacco da 500 mcg/kg/min durante 1 minuto.
Aumentare la dose di mantenimento a 100 mcg/kg/min, ogni minuto per 4 minuti

Se vi è risposta
Mantenere la dose di mantenimento a 100 mcg/kg/min.

Se la risposta è insufficiente
Ricominciare con una dose di attacco da 500 mcg/kg/min durante 1 minuto.
Aumentare la dose di mantenimento a 150 mcg/kg/min ogni minuto per 4 minuti.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se vi è risposta
Mantenere la dose di mantenimento a 150 mcg/kg/min.

Se la risposta è insufficiente
Ricominciare con una dose d'attacco da 500 mcg/kg/min durante 1 minuto.
Aumentare la dose di mantenimento a 200 mcg/kg/min e mantenere la perfusione.

Il volume e la quantità di Brevibloc da somministrare a seconda del diverso peso dei pazienti e le dosi di mantenimento sono presentate nella Tabella 1

Tabella 1: Tabella posologica per la somministrazione di dosi di attacco e mantenimento

Peso del paziente (kg)	Volume e quantità di esmololo richiesta per una DOSE INIZIALE D'ATTACCO di 500 microgrammi/kg in 1 minuto		Volume di esmololo richiesto per fornire diverse DOSI DI MANTENIMENTO per infusioni tra 25 e 300 microgrammi/kg/minuto (volume in ml per ora)					
			DOSI					
	Volume (ml)	Quantità (mg)	25 mcg/kg/min	50 mcg/kg/min	100 mcg/kg/min	150 mcg/kg/min	200 mcg/kg/min	300 mcg/kg/min
			QUANTITA' DA SOMMINISTRARE PER ORA					
40	2	20	6 ml/hr	12 ml/hr	24 ml/hr	36 ml/hr	48 ml/hr	72 ml/hr
50	2.5	25	7.5 ml/hr	15 ml/hr	30 ml/hr	45 ml/hr	60 ml/hr	90 ml/hr
60	3	30	9 ml/hr	18 ml/hr	36 ml/hr	54 ml/hr	72 ml/hr	108 ml/hr
70	3.5	35	10.5 ml/hr	21 ml/hr	42 ml/hr	63 ml/hr	84 ml/hr	126 ml/hr
80	4	40	12 ml/hr	24 ml/hr	48 ml/hr	72 ml/hr	96 ml/hr	144 ml/hr
90	4.5	45	13.5 ml/hr	27 ml/hr	54 ml/hr	81 ml/hr	108 ml/hr	162 ml/hr
100	5	50	15 ml/hr	30 ml/hr	60 ml/hr	90 ml/hr	120 ml/hr	180 ml/hr
110	5.5	55	16.5 ml/hr	33 ml/hr	66 ml/hr	99 ml/hr	132 ml/hr	198 ml/hr
120	6	60	18 ml/hr	36 ml/hr	72 ml/hr	108 ml/hr	144 ml/hr	216 ml/hr

* ml corrispondenti a Brevibloc (10 mg/ml)

* Appena si raggiunge la frequenza cardiaca desiderata o condizioni fisiologiche sicure per il paziente (per es. abbassamento della pressione sanguigna), OMETTERE la dose d'attacco e ridurre la dose di mantenimento nell'infusione da 50 microgrammi/kg/min a 25 microgrammi/kg/min o meno. Se necessario, l'intervallo tra uno step e l'altro può essere aumentato da 5 a 10 minuti.

NOTA: Non è stato dimostrato che la somministrazione di dosi di mantenimento superiori a 200 microgrammi/kg/min porti a vantaggi significativi, e la sicurezza delle dosi superiori a 300 microgrammi/kg/min non è stata studiata.

Tachicardia e aumenti di pressione peri-operatori
Per la tachicardia peri-operatoria e l'ipertensione il regime di dosaggio può variare come segue:

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per il trattamento intra-operatorio – durante l'anestesia quando è necessario un controllo immediato:

- Iniettare una dose sotto forma di un bolo da 80 mg in 15-30 secondi, seguita da un'infusione di 150 microgrammi/kg/min. Regolare la velocità di infusione come richiesto fino a 300 microgrammi/kg/min. Il volume di infusione richiesto a seconda del diverso peso dei pazienti è indicato nella Tabella 1

Al momento del risveglio dall'anestesia
Iniettare 500 microgrammi/kg/min per 4 minuti e continuare con l'infusione di 300 microgrammi/kg/min. Il volume di infusione richiesto a seconda del diverso peso dei pazienti è indicato nella Tabella 1

In situazioni post-operatorie quando è possibile la titolazione

- Iniettare una dose d'attacco di 500 microgrammi/kg/min per 1 minuto prima di ogni fase di titolazione per produrre una rapida risposta. Usare fasi di titolazione di 50, 100, 150, 200, 250 e 300 microgrammi/kg/min per 4 minuti e fermarsi quando si raggiunge l'effetto terapeutico desiderato. Il volume di infusione richiesto a seconda del diverso peso dei pazienti è indicato nella Tabella 1

Effetti potenziali da considerare durante il trattamento con Brevibloc
In caso di comparsa di effetti collaterali, il dosaggio di Brevibloc può essere ridotto o la sua somministrazione interrotta. Gli effetti indesiderati dovrebbero risolversi in 30 minuti.

Se si verifica una reazione locale al sito di infusione, deve essere usato un sito di infusione alternativo e si deve fare attenzione per prevenire uno stravaso.

La somministrazione di Brevibloc per periodi maggiori di 24 ore non è stata completamente valutata. Infusioni per più di 24 ore devono essere effettuate solo con attenzione.

Si consiglia di terminare l'infusione gradualmente per evitare il rischio di una tachicardia ed una ipertensione di "rimbalzo". Come con tutti i beta-bloccanti, dato che gli effetti dovuti all'interruzione non possono essere esclusi, attenzione va prestata nell'interruzione repentina dell'infusione di Brevibloc in pazienti con malattie coronariche.

Sostituzione della terapia con Brevibloc con farmaci alternativi
Dopo che nei pazienti si raggiungono un adeguato controllo della frequenza cardiaca ed uno stato clinico stabile, si può passare ad una terapia con farmaci alternativi (come antiaritmici o calcio-antagonisti).

Riduzione del dosaggio:
Quando Brevibloc viene sostituito con farmaci alternativi, il medico deve considerare attentamente le istruzioni del farmaco alternativo prescelto e ridurre il dosaggio di Brevibloc secondo quanto segue:

- Entro la prima ora dalla prima dose del farmaco alternativo, ridurre della metà (50%) la velocità di infusione di BREVIBLOC.

- Dopo la somministrazione della seconda dose del farmaco alternativo, monitorare la risposta del paziente e se si mantiene un controllo soddisfacente per la prima ora, interrompere l'infusione di Brevibloc

Ulteriori informazioni sul dosaggio
Quando si raggiunge l'effetto terapeutico desiderato o condizioni fisiologiche sicure per il paziente (per es. abbassamento della pressione sanguigna), omettere il bolo e ridurre la dose di mantenimento nell'infusione da 50 microgrammi/kg/min a 25 o 12,5 microgrammi/kg/min.
Inoltre, è possibile aumentare l'intervallo tra uno step e l'altro da 5 a 10 minuti.
La somministrazione di Brevibloc deve essere interrotta quando la frequenza cardiaca o la pressione sanguigna rapidamente raggiungono o superano un limite di sicurezza. Quando la frequenza cardiaca o la pressione sanguigna sono ritornate ad un livello accettabile, ricominciare la somministrazione, senza bolo e ad una dose più bassa.

Popolazioni speciali

Anziani
Gli anziani devono essere trattati con attenzione, iniziando con un dosaggio più basso.
Non sono stati condotti studi speciali negli anziani. Tuttavia, l'analisi dei dati in 252 pazienti con più di 65 anni non hanno indicato variazioni negli effetti farmacodinamici paragonati a quelli raccolti in pazienti con meno di 65 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale è necessario porre attenzione quando si somministra Brevibloc, dato che il metabolita acido di Brevibloc è eliminato immodificato dai reni. L'eliminazione del metabolita acido è significativamente diminuita nei pazienti con malattia renale ad uno stadio finale; l'emivita di eliminazione aumenta di circa 10 volte rispetto alla norma, ed i livelli plasmatici sono considerevolmente elevati.

Pazienti con insufficienza epatica
In caso di insufficienza epatica non sono necessarie precauzioni speciali dato che le esterasi nei globuli rossi hanno un ruolo principale nel metabolismo di Brevibloc.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Brevibloc nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni non è stata ancora dimostrata. I dati attualmente disponibili sono descritti nelle sezioni 5.1 e 5.2 ma nessuna raccomandazione può essere fatta sulla posologia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (è possibile una sensibilità incrociata tra beta-bloccanti)
- Grave bradicardia sinusale (≤ 50 battiti/min.)
- Disfunzione del nodo del seno; gravi disturbi nella conduzione del nodo atrio-ventricolare (senza pace-maker); blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado
- Shock cardiogenico,
- Grave ipotensione
- Collasso cardiaco scompensato
- Somministrazione endovenosa concomitante o recente di calcio-antagonisti, come verapamil e diltiazem, insieme all'esmololo (per esempio, mentre gli effetti cardiaci dell'altro sono ancora presenti). Brevibloc non deve essere somministrato entro 48 ore dall'interruzione del verapamil. Si sono verificati arresti cardiaci fatali in pazienti che hanno ricevuto Brevibloc e il verapamil per via endovenosa (vedere sezione 4.5)
- Feocromocitoma non trattato
- Ipertensione polmonare
- Attacco asmatico acuto
- Acidosi metabolica

4.4 Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego

Avvertenze

Si raccomanda di monitorare continuamente la pressione sanguigna e l'ECG in tutti i pazienti trattati con Brevibloc.

L'uso di Brevibloc per il controllo della risposta ventricolare in pazienti con aritmie sopraventricolari deve essere effettuato con attenzione quando il paziente è compromesso emodinamicamente o sta assumendo altri farmaci che diminuiscono qualche o tutte le seguenti funzioni: resistenza periferica, riempimento del miocardio, contrattilità miocardica, o propagazione dell'impulso elettrico nel miocardio. Nonostante la rapida insorgenza e cessazione degli effetti di Brevibloc, possono verificarsi gravi reazioni, incluso perdita di coscienza, shock cardiogenico, arresto cardiaco. Alcuni decessi si sono verificati in situazioni in cui Brevibloc è stato presumibilmente usato per controllare la frequenza ventricolare in complessi stati clinici.

Il più frequente effetto collaterale osservato è l'ipotensione, che è correlata alla dose ma può verificarsi con qualsiasi dosaggio. Può essere grave. L'ipotensione è di solito rapidamente reversibile. In caso di ipotensione la velocità di infusione deve essere abbassata o, se necessario, essere interrotta. L'ipotensione di solito scompare entro 30 minuti dopo l'interruzione della somministrazione di Brevibloc. In alcuni casi, possono essere necessari ulteriori interventi. In pazienti con una pressione sistolica bassa, è necessaria un'attenzione supplementare quando si regola il dosaggio e durante il mantenimento dell'infusione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Si sono verificate bradicardia, incluso grave bradicardia, ed arresto cardiaco con l'uso di Brevibloc. Brevibloc deve essere usato con speciale attenzione in pazienti con basse frequenze cardiache e solo quando i benefici potenziali sono considerati maggiori dei rischi.

Brevibloc è controindicato in pazienti con pre-esistente grave bradicardia sinusale (ved. sezione 4.3). Se la frequenza cardiaca diminuisce sotto i 50-55 battiti al minuto a riposo e il paziente manifesta sintomi correlati alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta.

La stimolazione simpatica è necessaria nel supportare la funzione circolatoria nell'insufficienza cardiaca congestizia. L'uso di beta-bloccanti comporta il rischio potenziale di una ulteriore depressione della contrattilità miocardica e di provocare un'insufficienza cardiaca più grave. La depressione continua del miocardio con agenti beta-bloccanti per un periodo di tempo può, in alcuni casi, portare ad insufficienza cardiaca.

Al primo segno o sintomo di una imminente insufficienza cardiaca, Brevibloc deve essere interrotto. Sebbene l'interruzione possa essere sufficiente a causa della breve emivita di eliminazione di Brevibloc, può essere considerato anche uno specifico trattamento (ved. sezione 4.9). Mentre la somministrazione orale di beta-bloccanti a lungo termine a dosi tollerate individualmente ha una collocazione ben stabilita nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, attenzione deve essere esercitata quando si usa Brevibloc in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa (ved. sezione 4.3).

A causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con attenzione solo a pazienti con blocco cardiaco di primo grado o altri disturbi della conduzione cardiaca (ved. sezione 4.3).

Brevibloc deve essere usato con attenzione e solo dopo pre-trattamento con bloccanti degli alfa-recettori in pazienti con feocromocitoma (ved. sezione 4.3).

Brevibloc deve essere usato con attenzione in pazienti trattati per l'ipertensione, se l'aumento della pressione sanguigna è principalmente dovuto a vasocostrizione associata ad ipotermia.

I pazienti con malattie broncospastiche non devono, in generale, ricevere betabloccanti. Per la sua relativa beta-1 selettività e titolabilità, Brevibloc deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie broncospastiche. Tuttavia, dato che la beta-1 selettività non è assoluta, Brevibloc deve essere titolato con attenzione per ottenere la dose efficace più bassa possibile. Nel caso di broncospasmo, l'infusione deve essere immediatamente sospesa e se necessario deve essere somministrato un beta2 agonista.

Se il paziente già usa un agente che stimola i beta-2 recettori, può essere necessario rivedere la dose di questo agente.

Brevibloc deve essere usato con cautela in pazienti con una storia di asma.

Per chi pratica sport agonistici, attenzione: questo prodotto contiene un principio attivo che può introdurre una reazione positiva ad alcuni test praticati durante controlli antidoping.

Precauzioni

Brevibloc deve essere usato con cautela nei diabetici o in caso di sospetta o effettiva ipoglicemia. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi prodromici di un'ipoglicemia come la tachicardia. Tuttavia le vertigini e la traspirazione possono non essere influenzati. L'uso concomitante dei beta-bloccanti e degli agenti antidiabetici possono aumentare l'effetto degli agenti antidiabetici (abbassamento del glucosio nel sangue) (ved. sezione 4.5).

Reazioni al punto di infusione si sono verificate con l'uso di Brevibloc 10 mg/ml. Queste reazioni hanno incluso irritazione dell'area di infusione ed infiammazione come pure reazioni più gravi come tromboflebite, necrosi, ed eruzione cutanea, in particolare quando associata a stravaso (ved. sezione 4.8). Le infusioni in vene piccole o attraverso un catetere a farfalla devono essere evitate. Se si sviluppa una reazione locale al punto di infusione, deve essere usato un punto di infusione alternativo.

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina in pazienti con angina di Prinzemetal dovuta all'alfa-recettore incontrastato che funge da mediatore nella vasocostrizione dell'arteria coronarica. In questi pazienti i beta-bloccanti non selettivi non devono essere usati ed i bloccanti beta-1 selettivi vanno usati solo con la massima attenzione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nei pazienti ipovolemici, Brevibloc può attenuare la tachicardia di riflesso ed aumentare il rischio di ipotensione. Di conseguenza, Brevibloc deve essere usato con cautela in tali pazienti.

In pazienti con disordini circolatori periferici (malattia o sindrome di Raynaud, claudicazione intermittente), i beta-bloccanti devono essere usati con grande cautela dato che può sopravvenire un peggioramento di questi disordini.

I beta-bloccanti, incluso Brevibloc, sono stati associati ad aumenti di potassio nei livelli sierici ed ipercaliemia. Il rischio è aumentato nei pazienti con fattori di rischio come danno renale. La somministrazione endovenosa dei beta-bloccanti è stata riportata causare ipercaliemia potenzialmente pericolosa per la vita in pazienti in emodialisi.

I beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni che la serietà delle reazioni anafilattiche. I pazienti che usano beta-bloccanti possono essere non reattivi alle dosi usuali di epinefrina usate per trattare le reazioni anafilattiche o anafilattoidi (ved. sezione 4.5)

I beta-bloccanti sono stati associati allo sviluppo di psoriasi o eruzioni psoriasiformi e con il peggioramento della psoriasi. Ai pazienti con un passato personale o familiare di psoriasi i beta-bloccanti devono essere somministrati solo dopo una attenta considerazione dei benefici e dei rischi previsti.

I beta-bloccanti, quali il propranololo e il metoprololo, possono mascherare alcuni segnali clinici di ipertiroidismo (come la tachicardia). L'interruzione brusca della terapia in essere con beta-bloccanti in pazienti a rischio o sospettati di sviluppare tireotossicosi può accelerare il rilascio di ormoni tiroidei e questi pazienti devono essere monitorati attentamente.

La specialità medicinale contiene circa 30,45 mmol (o 700 mg) di sodio per sacca. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti con una dieta controllata per il sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Deve essere usata cautela nel caso in cui Brevibloc venga usato con altri farmaci che possono causare ipotensione o bradicardia: gli effetti di Brevibloc possono essere intensificati oppure gli effetti collaterali dell'ipotensione o bradicardia possono essere aggravati.

L'uso concomitante di agenti antiipertensivi può dare origine ad un ulteriore effetto ipotensivo e/o all'ipertensione di rimbalzo che si manifesta con la sospensione del beta-bloccante. Ciò può essere marcato con l'uso di alfa-bloccanti. In tali casi la dose di esmololo deve essere gradualmente ridotta (ved. sezione 4.2)
Calcio-antagonisti come il verapamil e in misura minore il diltiazem hanno un'influenza negativa sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La combinazione non deve essere somministrata a pazienti con anomalie della conduzione e Brevibloc non deve essere somministrato entro 48 ore dall'interruzione del verapamil (ved. sezione 4.3). Come con gli altri agenti beta-bloccanti, Brevibloc deve essere usato con cautela in combinazione con il verapamil in pazienti con funzione ventricolare danneggiata.

Calcio-antagonisti come i derivati della diidropiridina (ad esempio la nifedipina) possono aumentare il rischio d'ipotensione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca e che sono trattati con un calcio-antagonista, il trattamento con agenti beta-bloccanti può portare ad arresto cardiaco. Sono raccomandati un'attenta titolazione di Brevibloc ed un appropriato monitoraggio emodinamico.

L'uso concomitante di Brevibloc e farmaci anti-aritmici di classe I (per es. disopiramide, chinidina) e amiodarone può avere un effetto potenziante sul tempo di conduzione atriale ed indurre effetto inotropo negativo.

L'uso concomitante di Brevibloc e insulina o farmaci antidiabetici orali può intensificare l'effetto ipoglicemizzante (specialmente nel caso di beta-bloccanti non selettivi). Il blocco beta-adrenergico può prevenire l'apparizione dei segni di ipoglicemia (tachicardia), ma altre manifestazioni come le vertigini e la traspirazione possono non essere mascherati.

Farmaci anestetici: in situazioni in cui lo stato del volume ematico del paziente è incerto oppure vengono utilizzati in concomitanza farmaci anti-ipertensivi, si può verificare attenuazione della tachicardia di riflesso e un aumentato rischio di ipotensione. Il blocco continuato dei recettori beta riduce il rischio di aritmia durante l'induzione dell'anestesia e l'intubazione. L'anestesista deve essere informato quando il paziente riceve un agente beta-bloccante in aggiunta a Brevibloc. Gli effetti ipotensivi degli agenti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

anestetici per inalazione possono essere aumentati in presenza di Brevibloc. Il dosaggio di ciascun agente può essere modificato come necessario per mantenere l'emodinamica desiderata

L'associazione con agenti ganglioplegici può provocare un potenziamento dell'effetto ipotensivo.

I farmaci antinfiammatori non steroidei possono diminuire gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

Speciale cautela deve essere posta quando si usano floctafenina o amisulpride in concomitanza con i beta-bloccanti.

La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici (come l'imipramina e l'amitriptilina), barbiturici o fenotiazine (come la clorpromazina), come pure di altri agenti antipsicotici (come la clozapina) può aumentare gli effetti di abbassamento della pressione sanguigna. Il dosaggio di Brevibloc deve essere regolato conseguentemente per evitare un'ipotensione inattesa.

Quando si usano i beta-bloccanti, i pazienti a rischio di reazioni anafilattiche possono essere più reattivi all'esposizione ad allergeni (accidentale, diagnostica o terapeutica). I pazienti che usano beta-bloccanti possono essere non reattivi alle dosi usuali di epinefrina usate per trattare reazioni anafilattiche (ved. sezione 4.4).

Gli effetti di Brevibloc possono essere contrastati dalla somministrazione concomitante di farmaci simpaticomimetici che hanno un'attività agonista beta-adrenergica. La dose di ciascun agente può dover essere regolata sulla base della risposta del paziente, oppure l'uso di agenti terapeutici alternativi va considerato.

Le catecolamine, per esempio la reserpina, possono potenziare l'effetto dei beta-bloccanti. I pazienti trattati contemporaneamente con Brevibloc e catecolamine devono dunque essere osservati attentamente per l'evidenza di ipotensione o marcata bradicardia, che si manifestano con vertigini, sincope o ipotensione posturale.

L'uso di beta-bloccanti con alfa-2 agonisti (come la clonidina) o la moxonidina aumenta il rischio dell'ipertensione di rimbalzo. Se, durante l'uso concomitante di un beta-bloccante, la terapia antiipertensiva necessita di essere interrotta o sospesa, il beta-bloccante deve sempre essere il primo farmaco sospeso, e la sospensione deve essere graduale.

L'uso di beta-bloccanti con derivati dell'ergot può avere come conseguenza una grave vasocostrizione periferica e ipertensione.

Gli effetti del glucagone di aumento del glucosio nel sangue possono essere ridotti.

I beta-bloccanti, incluso Brevibloc, hanno causato debolezza muscolare. Quindi i beta-bloccanti possono teoricamente opporsi all'efficacia delle anticolinesterasi nel trattamento della miastenia grave.
A causa del rischio di riduzione della contrattilità cardiaca in presenza di elevata resistenza vascolare sistemica, Brevibloc non deve essere usato per controllare la tachicardia in pazienti che assumono farmaci che sono vasocostrittori ed hanno effetti inotropici positivi.

I dati ottenuti da uno studio di interazione tra Brevibloc e la warfarina hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di Brevibloc e warfarina non altera i livelli di plasma della warfarina. Le concentrazioni di Brevibloc, tuttavia, sono state inequivocabilmente maggiori se somministrato con warfarina.

Quando la digossina e Brevibloc sono stati somministrati contemporaneamente per via endovenosa a volontari sani, si è verificato un aumento del 10-20% dei livelli ematici di digossina. L'associazione di glicosidi digitalici e Brevibloc può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. La digossina non ha influenzato la farmacocinetica di Brevibloc.

Quando l'interazione tra morfina per via endovenosa e Brevibloc è stata studiata in soggetti normali, non sono stati osservati effetti sul tasso plasmatico di morfina. I tassi plasmatici di Brevibloc allo stato d'equilibrio sono aumentati del 46% in presenza di morfina, ma gli altri parametri farmacocinetici non sono cambiati.

L'effetto di Brevibloc sulla durata del blocco neuromuscolare indotto dal suxametonio cloruro o dal mivacurio è stato studiato in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Brevibloc non ha influenzato l'insorgenza del blocco neuromuscolare indotto dal suxametonio cloruro, ma la durata di tale blocco è

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

aumentata da 5 ad 8 minuti. Brevibloc ha moderatamente prolungato la durata d'azione clinica (18,6%) e l'indice di recupero (6,7%) del mivacurio.

Sebbene le interazioni osservate negli studi di warfarina, digossina, morfina, suxametonio cloruro o mivacurio non sono di grande importanza clinica, Brevibloc deve essere titolato con cautela in pazienti che vengono trattati contemporaneamente con warfarina, digossina, morfina, suxametonio cloruro o mivacurio.

4.6 Fertilità, gravidanza e Allattamento

Donne potenzialmente fertili

L'esmololo cloridrato non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive (ved. "gravidanza" di seguito).

Altrimenti, nessuna raccomandazione speciale è richiesta.

Contraccezione negli uomini e nelle donne

L'esmololo cloridrato non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive (ved. "gravidanza" di seguito).

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso dell'esmololo cloridrato nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva (ved. sezione 5.3).

L'esmololo cloridrato **non è raccomandato durante la gravidanza** e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Sulla base dell'azione farmacologica, nell'ultimo periodo della gravidanza, gli effetti collaterali sul feto ed il neonato (specialmente ipoglicemia, ipotensione e bradicardia) devono essere presi in considerazione.

Se il trattamento con Brevibloc è considerato necessario, il flulsso del sangue uteroplacentare e la crescita fetale devono essere monitorati. Il bambino appena nato deve essere monitorato attentamente.

Allattamento

L'esmololo cloridrato **non è raccomandato** durante l'allattamento.
L'escrezione dell'esmololo cloridrato/metaboliti nel latte materno non è nota. Non può essere escluso un rischio per i bambini appena nati.

Fertilità

Non ci sono rapporti pubblicati sugli effetti dell'esmololo sulla fertilità

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non rilevanti

4.8 Effetti indesiderati

In caso di effetti indesiderati, la dose di Brevibloc può essere ridotta o la somministrazione interrotta.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate sono lievi e transitorie. La più importante reazione avversa è stata l'ipotensione. I seguenti effetti indesiderati sono classificati secondo la Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) MedDRA e in base alla loro frequenza.

Nota: La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come segue:
Molto comune (>1/10)
Comune (>1/100 - <1/10)
Non comune (>1/1000 - <1/100)
Molto raro (<1/10000)
Non noto (Non si può stimare dai dati disponibili)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza				
	Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Molto raro**	**Non noto**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			Iperkaliemia Acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici		Depressione Ansietà	Pensieri anormali Irritabilità		
Patologie del sistema nervoso		Sonnolenza Emicrania Parestesia Disturbi dell'attenzione Stato confusionale Agitazione	Sincope Convulsioni Disordini verbali		
Patologie dell'occhio			Problemi visivi		
Patologie cardiache		Vertigini[1]	Dolore al petto Bradicardia Blocco atrioventricolare Aumento della pressione arteriosa polmonare Blocco cardiaco Extrasistole ventricolari Ritmo nodale Angina pectoris	Arresto sinusale Asistole	Accelerato ritmo idioventricolare Arteriospasmo coronarico Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Ipotensione		Ischemia periferica Pallore Rossore	Tromboflebite [2]	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Edema polmonare Broncospasmo Asma Congestione nasale Sibili Rantoli		
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito	Disgeusia Dispepsia Costipazione Bocca secca Dolore addominale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Diaforesi [1]		Scolorimento della pelle[2] Eritema [2]	Necrosi della pelle [2] (dovuta a stravaso)	Psoriasi [3] Angioedema Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore muscoscheletrico [4]		Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non noto
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			Iperkaliemia Acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici		Depressione Ansietà	Pensieri anormali Irritabilità		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Affaticamento Reazione al punto di iniezione Reazione al punto di infusione Infiammazione del punto di iniezione Infiammazione del punto di infusione Indurimento del punto di infusione	Brividi Piressia Edema [2] Dolore [2] Bruciore al punto di infusione Ecchimosi al punto di infusione		Flebite al punto di infusione Vescicole al punto di infusione Formazione di vescicole [2]

[1] Vertigini e diaforesi sono associate a ipotensione sintomatica. [2] In associazione a reazioni al punto di iniezione e infusione.
[3] I beta-bloccanti come classe di farmaci possono causare psoriasi in alcune situazioni o peggiorarla. [4] Incluso dolore medioscapolare e costocondrite

Altri potenziali effetti indesiderati riportati per i beta-bloccanti:
I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati come effetti collegati alla classe dei beta-bloccanti, molti dei quali non sono stati riportati a seguito dell'uso di esmololo:

Allucinazioni, sogni vividi, disturbi del sonno, problemi di memoria, estremità fredde, artralgia, inasprimento delle reazioni anafilattiche, lacrimazione diminuita, depressione che porta a catatonia, trombocitopenia, porpora trombocitopenica, porpora non-trombocitopenica, anticorpi antinucleari aumentati, lupus eritematoso sistemico, eosinofilia, polmonite, pleurite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Casi di massivo sovradosaggio accidentale sono sopravvenuti con soluzioni concentrate di Brevibloc. Alcuni di questi sovradosaggi sono stati fatali mentre altri hanno causato invalidità permanente. Dosi di attacco variabili da 625 mg a 2,5 g (12,5-50 mg/kg) sono state fatali.

Sintomi
In caso di sovradosaggio i seguenti sintomi possono verificarsi: grave ipotensione, bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca, shock cardiogenico, arresto cardiaco, broncospasmo, insufficienza respiratoria, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni, nausea, vomito, ipoglicemia e iperkaliemia.

Trattamento
A causa del suo breve tempo di eliminazione (emivita di circa 9 minuti), il primo passo nel trattamento della tossicità consiste nell'interruzione della somministrazione di Brevibloc. Il tempo necessario per la

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

scomparsa dei sintomi a seguito di sovradosaggio dipenderà dalla quantità di Brevibloc somministrata. Ciò può richiedere più dei 30 minuti osservati con l'interruzione di Brevibloc con dosi terapeutiche. Può essere necessaria la respirazione artificiale.

In base agli effetti clinici osservati, devono essere considerati anche i seguenti provvedimenti generali:

Bradicardia: Somministrazione endovenosa di atropina o di un altro farmaco anti-colinergico. Quando la bradicardia non può essere trattata sufficientemente può essere necessario un pace-maker.

Broncospasmo: Somministrazione nebulizzata di un beta-2-simpaticomimetico. Se questo non è sufficiente può essere considerata la somministrazione endovenosa di un beta-2-simpaticomimetico o aminofillina

Ipotensione sintomatica: Somministrazione endovenosa di liquidi e/o agenti pressori

Depressione cardiovascolare o shock cardiaco: somministrazione endovenosa di un diuretico o di un simpaticomimetico. La dose di simpaticomimetico (a seconda dei sintomi: dobutamina, dopamina, noradrenalina, isoprenalina, ecc.) dipende dall'effetto terapeutico.

Nel caso sia necessario un ulteriore trattamento, i seguenti agenti possono essere somministrati per via endovenosa in base alla situazione clinica e al giudizio del medico curante:
- Atropina
- Agenti inotropici
- Ioni di calcio

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Agenti beta-bloccanti, selettivi. Codice ATC C07AB09: Esmololo cloridrato
Brevibloc è un agente bloccante dei recettori adrenergici beta-selettivo (cardioselettivo).
Alle dosi terapeutiche, BREVIBLOC è sprovvisto di significativa attività simpaticomimetica intrinseca o d'effetto stabilizzante di membrana

L'esmololo cloridrato, principio attivo di Brevibloc, è chimicamente correlato alla classe dei beta-bloccanti fenossi propanolaminici.
Le sue proprietà farmacologiche gli conferiscono rapidità d'azione, breve durata d'azione ed adattabilità delle dosi terapeutiche.

Dopo una dose d'attacco appropriata, la concentrazione plasmatica allo stato di equilibrio è ottenuta entro 5 minuti. Tuttavia l'effetto terapeutico è raggiunto prima che si ottenga una concentrazione plasmatica stabile. La velocità d'infusione può quindi essere regolata per ottenerel'effetto farmacologico desiderato.

Brevibloc ha il noto effetto emodinamico ed elettrofisiologico dei beta-bloccanti:

- Riduzione della frequenza cardiaca a riposo e sotto sforzo;
- Riduzione della frequenza cardiaca il cui aumento è indotto dall'isoprenalina;
- Aumento del tempo di recupero del nodo seno-atriale;
- Ritardo della conduttanza atrio-ventricolare;
- Prolungamento dell'intervallo atrio-ventricolare con il ritmo sinusale normale e durante la stimolazione dell'atrio senza ritardo nel tessuto His-Purkinje;
- Prolungamento dell'intervallo PQ, induzione del blocco atrio-ventricolare di grado II;
- Prolungamento del periodo refrattario funzionale degli atri e dei ventricoli;
- Effetti inotropi negativi con diminuita frazione di eiezione;
- Diminuzione della pressione sanguigna.

Bambini
Uno studio non controllato sulla farmacocinetica/efficacia è stato intrapreso su 26 pazienti dai 2 ai 16 anni con tachicardia sopraventricolare. Una dose d'attacco di 1000 microgrammi/kg di Brevibloc è stata somministrata seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg/minuto. La tachicardia

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sopraventricolare è terminata nel 65% dei pazienti entro 5 minuti dall'inizio della somministrazione dell'esmololo.

In uno studio di comparazione del dosaggio randomizzato ma non controllato, l'efficacia è stata valutata in 116 pazienti pediatrici in età compresa da 1 settimana a 7 anni con ipertensione a seguito della riparazione della coartazione dell'aorta. I pazienti hanno ricevuto un'infusione iniziale di 125 microgrammi/kg, o di 250 microgrammi/kg o di 500 microgrammi/kg, seguita da un'infusione continua di 125 microgrammi/kg, di 250 microgrammi/kg o di 500 microgrammi/kg rispettivamente. Nessuna significativa differenza è stata osservata nell'effetto ipotensivo tra i 3 gruppi di dosaggio. Il 54% dei pazienti totali ha richiesto un farmaco diverso da Brevibloc per raggiungere un controllo della pressione sanguigna soddisfacente. Non c'è stata nessuna differenza apparente tra i diversi gruppi di dosaggio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cinetica dell'esmololo è lineare negli adulti sani, la concentrazione di plasma è proporzionale alla dose. Se una dose d'attacco non è usata allora le concentrazioni plasmatiche allo stato di equilibrio sono raggiunte entro 30 minuti con dosi da 50 a 300 microgrammi/kg per minuto.

L'emivita di distribuzione è molto rapida, circa 2 minuti.

Il volume di distribuzione è di 3,4 l/kg.

L'esmololo cloridrato è metabolizzato dalle esterasi in un metabolita acido (ASL-8123) e in metanolo per idrolisi del gruppo estereo delle esterasi dei globuli rossi.

Il metabolismo dell'esmololo cloridrato è indipendente dalla dose nell'intervallo da 50 a 300 microgrammi/kg/minuto.

Il 55% dell'esmololo cloridrato si lega alle proteine plasmatiche, mentre il metabolita acido si lega solo al 10%.

L'emivita di eliminazione è di circa 9 minuti dopo la somministrazione endovenosa

La clearance totale è di 285 ml/kg/min. Essa non dipende dal flusso sanguigno epatico, nè da alcun altro organo. L'esmololo cloridrato è escreto dai reni, parzialmente sotto forma immutata (meno del 2% della quantità somministrata) e parzialmente sotto forma di un metabolita acido che ha una debole azione betabloccante (meno dello 0,1% di esmololo). Il metabolita acido è escreto nelle urine ed ha un'emivita di circa 3,7 ore.

Bambini
Uno studio sulla farmacocinetica è stato intrapreso su 22 pazienti pediatrici dai 3 ai 16 anni. Ai pazienti è stata somministrata una dose d'attacco di 1000 microgrammi/kg di Brevibloc, seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg/minuto. La clearance corporea totale media è stata di 119 ml/kg/minuto, il volume medio di distribuzione di 283 ml/kg e l'emivita di eliminazione media terminale di 6,9 minuti, ad indicare che la cinetica di Brevibloc nei bambini è simile a quella negli adulti. Tuttavia, è stata osservata una grande variabilità individuale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Nessun effetto teratogenico è stato osservato negli studi su animali. Nei conigli è stato osservato un effetto embriotossico (aumento nel riassorbimento fetale) che è stato probabilmente causato da Brevibloc. Questo effetto è stato osservato a dosi di almeno 10 volte superiori della dose terapeutica. Nessuno studio è stato condotto sull'effetto di Brevibloc sulla fertilità e sugli effetti peri e postnatali. Brevibloc non si è mostrato mutagenico in diversi sistemi di test in vitro ed in vivo. La sicurezza di Brevibloc non è stata esaminata in studi a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Sodio cloruro, sodio acetato, acido acetico glaciale, sodio idrossido o acido idrocloridrico (q.b. a pH), acqua ppi.

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato ad altri farmaci o con soluzioni di bicarbonato di sodio.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere maggiori di 24 ore dai 2 agli 8°C, a meno che l'apertura non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25 °C. Non refrigerare o congelare.

Per le condizioni di conservazione della soluzione vedere la sezione 6.3

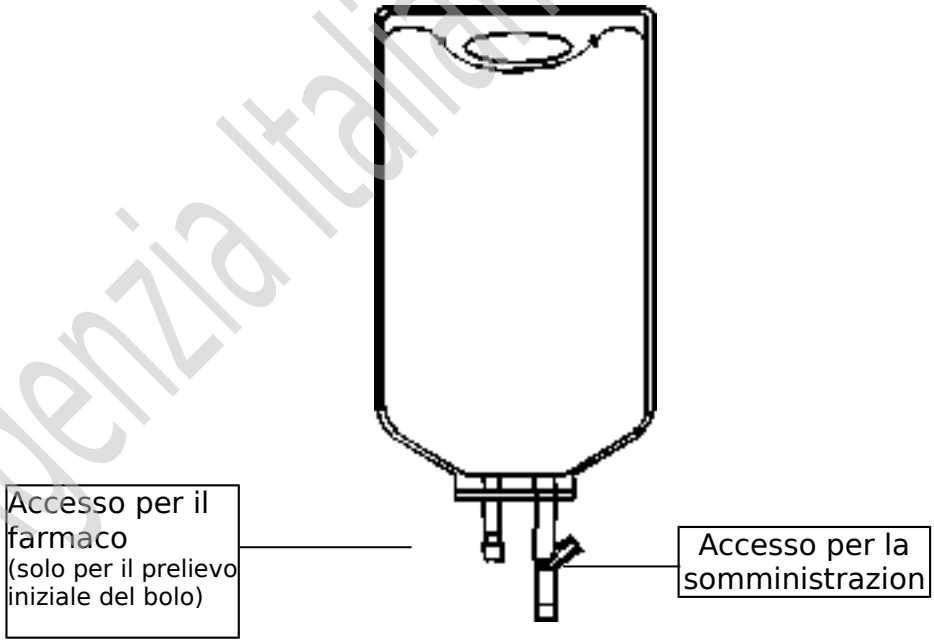
6.5 Natura e contenuto del contenitore

Brevibloc 10 mg/ml soluzione per infusione è fornito in una sacca poliolefinica da 250 ml, pronta all'uso, priva di lattice con due accessi in PVC. Confezione da 1 sacca.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Brevibloc 10 mg/ml per infusione è fornito in sacche poliolefiniche (PL-2408) da 250 ml, pronte all'uso, prive di lattice, con due accessi in PVC, uno per il farmaco e l'altro per la somministrazione. Nel caso di Brevibloc 10 mg/ml per infusione, l'accesso per il farmaco deve essere usato solo per prelevare un bolo iniziale dalla sacca; tale accesso non deve essere usato per la somministrazione ripetuta di boli. Usare una tecnica asettica quando si preleva la dose di bolo. Non aggiungere altri farmaci a Brevibloc 10 mg/ml per infusione. Ogni sacca è monouso e non contiene conservanti. Una volta che il sigillo sull'accesso è stato rotto e il farmaco è stato prelevato, la sacca deve essere usata entro 24 ore. Gettare il contenuto non utilizzato in accordo con le regolamentazioni locali. Non riconnettere sacche parzialmente usate.

Figura 1. Sacca IntraVia® a due accessi



ATTENZIONE

Non usare contenitori in plastica per connessioni in serie. Un simile utilizzo può causare un'embolia dovuta all'aria residua proveniente dal contenitore primario prima che la somministrazione del liquido dal contenitore secondario sia completata.

PER APRIRE

Non rimuovere l'unità dall'involucro esterno fino all'utilizzo. Non usare se l'involucro esterno è stato precedentemente aperto o danneggiato. L'involucro esterno è una barriera per l'umidità. La sacca interna assicura la sterilità della soluzione.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tirare l'involucro esterno dall'incavo e rimuovere la sacca. Si può osservare una certa opacità della plastica dovuta all'assorbimento dell'umidità durante il processo di sterilizzazione. Ciò è normale e non influenza la qualità o la sicurezza della soluzione. L'opacità diminuirà gradualmente.

Controllare se ci sono piccole perdite comprimendo con forza la sacca interna. Se si scoprono perdite, gettare la soluzione dato che la sterilità può essere compromessa. Non usare se la soluzione non è limpida, incolore fino al giallo chiaro, e se il sigillo non è intatto.

Non introdurre additivi a Brevibloc 10 mg/ml per infusione.

PREPARAZIONE PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA (usare una tecnica asettica)
Appendere il contenitore utilizzando l'occhiello di supporto
Rimuovere la protezione in plastica dal punto di uscita in fondo al contenitore
Collegare il set di somministrazione. Fare riferimento alle istruzioni per l'uso del set

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter S.p.A.
Piazzale dell'Industria 20
00144 - Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC N. 027248032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
9 febbraio 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:
Determinazione AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BREVIBLOC 100 mg/10 ml Soluzione Per Infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:
Principio attivo: Esmololo cloridrato 100,00 mg
Eccipienti: sodio cloruro, sodio acetato e sodio idrossido

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BREVIBLOC è indicato nel trattamento a breve termine delle:

- Tachicardie sopraventricolari (al di fuori delle sindromi di preeccitazione), e particolarmente: fibrillazione atriale, flutter atriale, tachicardia sinusale ed in tutti i casi in cui si giudichi necessario un betabloccante di brevissima durata d'azione.

- Tachicardia ed ipertensione che si manifestino durante il periodo peri-operatorio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Brevibloc è una soluzione pronta per l'uso raccomandata per la somministrazione endovenosa. Questa forma posologica è usata per somministrare l'appropriata dose di attacco o bolo di Brevibloc con una siringa.

Tachiaritmia sopraventricolare
La posologia dell'esmololo nella tachiaritmia sopraventricolare deve essere titolata individualmente. Ogni step consiste di una dose d'attacco seguita da una dose di mantenimento. La dose di mantenimento efficace è tra i 50 e i 200 microgrammi/kg/min, sebbene siano state usate dosi inferiori come 25 e superiori come 300 microgrammi/kg/min

Diagramma di flusso

(Per l'inizio ed il mantenimento della terapia)

Dose di attacco: 500 microgrammi /kg/min per 1minuto,
poi, dose di mantenimento: 50 microgrammi /kg/min al minuto per 4 minuti

Se vi è risposta
Mantenere l'infusione di
50 microgrammi/kg/min.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Se dopo 5 minuti la risposta è insufficiente
Ricominciare con una dose di attacco da
500 microgrammi /kg/min per 1 minuto.
Aumentare la dose di mantenimento a
100 microgrammi /kg/min, per 4 minuti

Se vi è risposta
Mantenere l'infusione di
100 microgrammi/kg/min.

Se dopo 5 minuti la risposta è insufficiente
Ricominciare con una dose di attacco da
500 microgrammi /kg/min per 1 minuto.
Aumentare la dose di mantenimento a
150 microgrammi /kg/min per 4 minuti.

Se vi è risposta
Mantenere l'infusione di
150 microgrammi /kg/min.

Se dopo 5 minuti la risposta è insufficiente
Ricominciare con una dose d'attacco da
500 microgrammi /kg/min per 1 minuto.
Aumentare la dose di mantenimento a 200
microgrammi /kg/min e continuare l'infusione.

Il volume e la quantità di Brevibloc da somministrare a seconda del diverso peso dei pazienti e delle dosi di mantenimento sono presentate nella Tabella 1

Tabella 1: Tabella posologica per la somministrazione di dosi di attacco e mantenimento

Peso del paziente (kg)	**Volume e quantità di esmololo richiesta per una DOSE INIZIALE D'ATTACCO di 500 microgrammi/kg in 1 minuto**		**Volume di esmololo richiesto per fornire diverse DOSI DI MANTENIMENTO per infusioni tra 25 e 300 microgrammi/kg/minuto (volume in ml per ora)**					
			DOSI					
	Volume (ml)	**Quantità (mg)**	**25 mcg/kg/min**	**50 mcg/kg/min**	**100 mcg/kg/min**	**150 mcg/kg/min**	**200 mcg/kg/min**	**300 mcg/kg/min**
			QUANTITA' DA SOMMINISTRARE PER ORA					
40	2	20	6 ml/hr	12 ml/hr	24 ml/hr	36 ml/hr	48 ml/hr	72 ml/hr
50	2.5	25	7.5 ml/hr	15 ml/hr	30 ml/hr	45 ml/hr	60 ml/hr	90 ml/hr
60	3	30	9 ml/hr	18 ml/hr	36 ml/hr	54 ml/hr	72 ml/hr	108 ml/hr
70	3.5	35	10.5 ml/hr	21 ml/hr	42 ml/hr	63 ml/hr	84 ml/hr	126 ml/hr
80	4	40	12 ml/hr	24 ml/hr	48 ml/hr	72 ml/hr	96 ml/hr	144 ml/hr
90	4.5	45	13.5 ml/hr	27 ml/hr	54 ml/hr	81 ml/hr	108 ml/hr	162 ml/hr
100	5	50	15 ml/hr	30 ml/hr	60 ml/hr	90 ml/hr	120 ml/hr	180 ml/hr
110	5.5	55	16.5 ml/hr	33 ml/hr	66 ml/hr	99 ml/hr	132 ml/hr	198 ml/hr
120	6	60	18 ml/hr	36 ml/hr	72 ml/hr	108 ml/hr	144 ml/hr	216 ml/hr

* ml corrispondenti a Brevibloc (10 mg/ml)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Quando si raggiunge la frequenza cardiaca desiderata o condizioni fisiologiche sicure per il paziente (per es. abbassamento della pressione sanguigna),OMETTERE la dose d'attacco e ridurre la dose di mantenimento nell'infusione da 50 microgrammi /kg/min a 25 microgrammi /kg/min o meno. Se necessario, l'intervallo tra uno step e l'altro può essere aumentato da 5 a 10 minuti.

NOTA: Non è stato dimostrato che la somministrazione di dosi di mantenimento superiori a 200 microgrammi /kg/min porti a vantaggi significativi, e la sicurezza delle dosi superiori a 300 microgrammi /kg/min non è stata studiata.

Tachicardia peri-operatoria e ipertensione
Per la tachicardia peri-operatoria e l'ipertensione il dosaggio può variare come segue:

Per il trattamento intra-operatorio – durante l'anestesia quando è necessario un controllo immediato:

- Iniettare una dose sotto forma di bolo da 80 mg in 15-30 secondi, seguita da un'infusione di 150 microgrammi/kg/min. Regolare la velocità di infusione come richiesto fino a 300 microgrammi/kg/min. Il volume di infusione richiesto a seconda del diverso peso dei pazienti è indicato nella Tabella 1

Al momento del risveglio dall'anestesia

Iniettare 500 microgrammi/kg/min per 4 minuti e continuare con l'infusione di 300 microgrammi/kg/min. Il volume di infusione richiesto a seconda del diverso peso dei pazienti è indicato nella Tabella 1

In situazioni post-operatorie quando è possibile la titolazione

- Iniettare una dose d'attacco di 500 microgrammi/kg/min per 1 minuto prima di ogni fase di titolazione per produrre una rapida risposta. Usare fasi di titolazione di 50, 100, 150, 200, 250 e 300 microgrammi/kg/min per 4 minuti e fermarsi quando si raggiunge l'effetto terapeutico desiderato. Il volume di infusione richiesto a seconda del diverso peso dei pazienti è indicato nella Tabella 1

Effetti potenziali da considerare durante il trattamento con Brevibloc
In caso di comparsa di effetti collaterali, il dosaggio di Brevibloc può essere ridotto o la sua somministrazione interrotta. Gli effetti indesiderati dovrebbero risolversi in 30 minuti.

Se si verifica una reazione locale al sito di infusione, deve essere usato un sito di infusione alternativo e si deve fare attenzione per prevenire uno stravaso.

La somministrazione di Brevibloc per periodi maggiori di 24 ore non è stata completamente valutata. Infusioni per più di 24 ore devono essere effettuate solo con attenzione.

Si consiglia di terminare l'infusione gradualmente per evitare il rischio di una tachicardia ed una ipertensione di "rimbalzo". Come con tutti i beta-bloccanti, dato che gli effetti dovuti all'interruzione non possono essere esclusi, attenzione va prestata nell'interruzione repentina dell'infusione di Brevibloc in pazienti con malattie coronariche.

Sostituzione della terapia con Brevibloc con farmaci alternativi
Dopo che nei pazienti si raggiungono un adeguato controllo della frequenza cardiaca ed uno stato clinico stabile, si può passare ad una terapia con farmaci alternativi (come antiaritmici o calcio-antagonisti).

Riduzione del dosaggio:
Quando Brevibloc viene sostituito con farmaci alternativi, il medico deve considerare attentamente le istruzioni del farmaco alternativo prescelto e ridurre il dosaggio di Brevibloc secondo quanto segue:

- Entro la prima ora dalla prima dose del farmaco alternativo, ridurre della metà (50%) la velocità di infusione di BREVIBLOC.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Dopo la somministrazione della seconda dose del farmaco alternativo, monitorare la risposta del paziente e se si mantiene un controllo soddisfacente per la prima ora, interrompere l'infusione di Brevibloc

Ulteriori informazioni sul dosaggio
Quando si raggiunge l'effetto terapeutico desiderato o condizioni fisiologiche sicure per il paziente (per es. abbassamento della pressione sanguigna),omettere il bolo e ridurre la dose di mantenimento nell'infusione da 50 microgrammi/kg/min a 25 o 12,5 microgrammi/kg/min. Inoltre, è possibile aumentare l'intervallo tra uno step e l'altro da 5 a 10 minuti.
La somministrazione di Brevibloc deve essere interrotta quando la frequenza cardiaca o la pressione sanguigna rapidamente raggiungono o superano un limite di sicurezza. Quando la frequenza cardiaca o la pressione sanguigna sono ritornate ad un livello accettabile, ricominciare la somministrazione, senza bolo e ad una dose più bassa.

Popolazioni speciali

Anziani
Gli anziani devono essere trattati con attenzione, iniziando con un dosaggio più basso.
Non sono stati condotti studi speciali negli anziani. Tuttavia, l'analisi dei dati in 252 pazienti con più di 65 anni non hanno indicato variazioni negli effetti farmacodinamici se paragonati a quelli raccolti in pazienti con meno di 65 anni.

Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale è necessario porre attenzione quando si somministra Brevibloc, dato che il metabolita acido di Brevibloc è eliminato immodificato dai reni.
L'eliminazione del metabolita acido è significativamente diminuita nei pazienti con malattia renale ad uno stadio finale;l'emivita di eliminazione aumenta di circa 10 volte rispetto alla norma, ed i livelli plasmatici sono considerevolmente elevati.

Pazienti con insufficienza epatica
In caso di insufficienza epatica non sono necessarie precauzioni speciali dato che le esterasi nei globuli rossi hanno un ruolo principale nel metabolismo del Brevibloc.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia del Brevibloc nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni non è stata ancora dimostrata. I dati attualmente disponibili sono descritti nelle sezioni 5.1 e 5.2 ma nessuna raccomandazione può essere fatta sulla posologia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (è possibile una sensibilità incrociata tra beta-bloccanti)
- Importante bradicardia sinusale (≤ 50 battiti/min.),
- Disfunzione del nodo del seno; gravi disturbi nella conduzione del nodo atrio-ventricolare (senza pace-maker); blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado
- Shock cardiogenico,
- Grave ipotensione
- Collasso cardiaco scompensato,
- Somministrazione endovenosa concomitante o recente di calcio-antagonisti, come verapamil e diltiazem, insieme all'esmololo (per esempio, mentre gli effetti cardiaci dell'altro sono ancora presenti). Brevibloc non deve essere somministrato entro 48 ore dall'interruzione del verapamil. Si sono verificati arresti cardiaci fatali in pazienti che hanno ricevuto Brevibloc e verapamil per via endovenosa (vedere sezione 4.5)
- Feocromocitoma non trattato
- Ipertensione polmonare
- Attacco asmatico acuto
- Acidosi metabolica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Avvertenze

Si raccomanda di monitorare continuamente la pressione sanguigna e l'ECG in tutti i pazienti trattati con Brevibloc.

L'uso del Brevibloc per il controllo della risposta ventricolare in pazienti con aritmie sopraventricolari deve essere effettuato con attenzione quando il paziente è compromesso emodinamicamente o sta assumendo altri farmaci che diminuiscono qualche o tutte le seguenti funzioni: resistenza periferica, riempimento del miocardio, contrattilità miocardica, o propagazione dell'impulso elettrico nel miocardio. Nonostante la rapida insorgenza e cessazione degli effetti di Brevibloc, possono verificarsi gravi reazioni, incluso la perdita di coscienza, shock cardiogenico, arresto cardiaco.
Alcuni decessi si sono verificati in situazioni in cui Brevibloc è stato presumibilmente usato per controllare la frequenza ventricolare in complessi stati clinici.

Il più frequente effetto collaterale osservato è l'ipotensione, che è correlata alla dose ma può verificarsi con qualsiasi dosaggio. Può essere grave. L'ipotensione è di solito rapidamente reversibile. In caso di ipotensione la velocità di infusione deve essere abbassata o, se necessario, essere interrotta. L'ipotensione di solito scompare entro 30 minuti dopo l'interruzione della somministrazione di Brevibloc. In alcuni casi, possono essere necessari ulteriori interventi. In pazienti con una pressione sistolica bassa, è necessaria un'attenzione supplementare quando si regola il dosaggio e durante il mantenimento dell'infusione.

Si sono verificate bradicardia, incluso grave bradicardia, ed arresto cardiaco con l'uso di Brevibloc. Brevibloc deve essere usato con speciale attenzione in pazienti con basse frequenze cardiache e solo quando i benefici potenziali sono considerati maggiori dei rischi.

Brevibloc è controindicato in pazienti con pre-esistente grave bradicardia sinusale (ved. sezione 4.3). Se la frequenza cardiaca diminuisce sotto i 50-55 battiti al minuto a riposo e il paziente manifesta sintomi correlati alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta.

La stimolazione simpatica è necessaria nel supportare la funzione circolatoria nell'insufficienza cardiaca congestizia. L'uso di beta-bloccanti comporta il rischio potenziale di una ulteriore depressione della contrattilità miocardica e di provocare un'insufficienza cardiaca più grave. La depressione continua del miocardio con agenti beta-bloccanti per un periodo di tempo può, in alcuni casi, portare ad insufficienza cardiaca.

Al primo segno o sintomo di una imminente insufficienza cardiaca, Brevibloc deve essere interrotto. Sebbene l'interruzione possa essere sufficiente a causa della breve emivita di eliminazione di Brevibloc, può essere considerato anche uno specifico trattamento (ved. sezione 4.9). Mentre la somministrazione orale di beta-bloccanti a lungo termine a dosi tollerate individualmente ha una collocazione ben stabilita nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, attenzione deve essere esercitata quando si usa Brevibloc in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa (ved. sezione 4.3).

A causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con attenzione solo a pazienti con blocco cardiaco di primo grado o con altri disturbi della conduzione cardiaca (ved. sezione 4.3).

Brevibloc deve essere usato con attenzione e solo dopo pre-trattamento con bloccanti degli alfa-recettori in pazienti con feocromocitoma (ved. sezione 4.3).

Brevibloc deve essere usato con attenzione in pazienti trattati per l'ipertensione, se l'aumento della pressione sanguigna è principalmente dovuto a vasocostrizione associata ad ipotermia.

I pazienti con malattie broncospastiche non devono, in generale, ricevere beta-bloccanti. Per la sua relativa beta-1 selettività e titolabilità, Brevibloc deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie broncospastiche. Tuttavia, dato che la beta selettività non è assoluta, Brevibloc deve essere titolato con attenzione per ottenere la dose efficace più bassa possibile. Nel caso

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

di broncospasmo, l'infusione deve essere immediatamente sospesa e se necessario deve essere somministrato un beta2 agonista.

Se il paziente già usa un agente che stimola i beta-2 recettori, può essere necessario rivedere la dose di questo agente.

Brevibloc deve essere usato con cautela in pazienti con una storia di asma.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

Precauzioni

Brevibloc deve essere usato con cautela nei diabetici o in caso di sospetta o effettiva ipoglicemia. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi prodromici di un'ipoglicemia come la tachicardia. Tuttavia le vertigini e la traspirazione possono non essere influenzati. L'uso concomitante dei beta-bloccanti e degli agenti antidiabetici possono aumentare l'effetto degli agenti antidiabetici (abbassamento del glucosio nel sangue) (ved. sezione 4.5).

Reazioni al punto di infusione si sono verificate con l'uso di Brevibloc 100 mg/10 ml. Queste reazioni hanno incluso irritazione dell'area di infusione ed infiammazione come pure reazioni più gravi come tromboflebite, necrosi, ed eruzione cutanea, in particolare quando associata a stravaso (ved. sezione 4.8). Le infusioni in vene piccole o attraverso un catetere a farfalla devono essere evitate. Se si sviluppa una reazione locale al punto di infusione, deve essere usato un punto di infusione alternativo.

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina in pazienti con angina di Prinzemetal dovuta all'alfa-recettore incontrastato che funge da mediatore nella vasocostrizione dell'arteria coronarica. In questi pazienti i beta-bloccanti non selettivi non devono essere usati ed i bloccanti beta-1 selettivi vanno usati solo con la massima attenzione.

Nei pazienti ipovolemici, Brevibloc può attenuare la tachicardia di riflesso ed aumentare il rischio di ipotensione. Di conseguenza, Brevibloc deve essere usato con cautela in tali pazienti.

In pazienti con disordini circolatori periferici (malattia o sindrome di Raynaud, claudicazione intermittente), i beta-bloccanti devono essere usati con grande cautela dato che può sopravvenire un peggioramento di questi disordini.

I beta-bloccanti, incluso Brevibloc, sono stati associati ad aumenti di potassio nei livelli sierici ed ipercaliemia. Il rischio è maggiore nei pazienti con fattori di rischio come danno renale. La somministrazione endovenosa dei beta-bloccanti è stata riportata causare ipercaliemia potenzialmente pericolosa per la vita in pazienti in emodialisi.

I beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni che la serietà delle reazioni anafilattiche. I pazienti che usano beta-bloccanti possono essere non reattivi alle dosi usuali di epinefrina usate per trattare le reazioni anafilattiche o anafilattoidi (ved. sezione 4.5)

I beta-bloccanti sono stati associati allo sviluppo di psoriasi o eruzioni psoriasiformi e con il peggioramento della psoriasi. Ai pazienti con un passato personale o familiare di psoriasi i beta-bloccanti devono essere somministrati solo dopo una attenta considerazione dei benefici e dei rischi previsti.

I beta-bloccanti, quali il propranololo e il metoprololo, possono mascherare alcuni segnali clinici di ipertiroidismo (come la tachicardia). L'interruzione brusca della terapia in essere con beta-bloccanti, in pazienti a rischio o sospettati di sviluppare tireotossicosi, può accelerare il rilascio di ormoni tiroidei e questi pazienti devono essere monitorati attentamente.

La specialità medicinale contiene circa 1,22 mmol (o 28 mg) di sodio per flaconcino. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti con una dieta controllata per il sodio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Deve essere usata cautela nel caso in cui Brevibloc venga usato con altri farmaci che possono causare ipotensione o bradicardia: gli effetti di Brevibloc possono essere intensificati oppure gli effetti collaterali dell'ipotensione o bradicardia possono essere aggravati.

- L'uso concomitante di agenti antiipertensivi può dare origine ad un ulteriore effetto ipotensivo e/o all'ipertensione di rimbalzo che si manifesta con la sospensione del beta-bloccante. Ciò può essere marcato con l'uso di alfa-bloccanti. In tali casi la dose di esmololo deve essere gradualmente ridotta (ved. sezione 4.2)

- Calcio-antagonisti come il verapamil e in misura minore il diltiazem hanno un'influenza negativa sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La combinazione non deve essere somministrata a pazienti con anomalie della conduzione e Brevibloc non deve essere somministrato entro 48 ore dall'interruzione del verapamil (ved. sezione 4.3). Come con gli altri agenti beta-bloccanti, Brevibloc deve essere usato con cautela in combinazione con il verapamil in pazienti con funzione ventricolare danneggiata.

- Calcio-antagonisti come i derivati della diidropiridina (ad esempio la nifedipina) possono aumentare il rischio d'ipotensione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca e che sono trattati con un calcio-antagonista, il trattamento con agenti beta-bloccanti può portare ad arresto cardiaco. Sono raccomandati un'attenta titolazione di Brevibloc ed un appropriato monitoraggio emodinamico.

- L'uso concomitante di Brevibloc e farmaci anti-aritmici di classe I (per es. disopiramide, chinidina) e amiodarone può avere un effetto potenziante sul tempo di conduzione atriale ed indurre effetto inotropo negativo.

- L'uso concomitante di Brevibloc e insulina o farmaci antidiabetici orali può intensificare l'effetto ipoglicemizzante (specialmente nel caso di beta-bloccanti non selettivi). Il blocco beta-adrenergico può prevenire l'apparizione dei segni di ipoglicemia (tachicardia), ma altre manifestazioni come le vertigini e la traspirazione possono non essere mascherati.

- Farmaci anestetici: in situazioni in cui lo stato del volume ematico del paziente è incerto oppure vengono utilizzati in concomitanza farmaci anti-ipertensivi, si può verificare attenuazione della tachicardia di riflesso e un aumentato rischio di ipotensione. Il blocco continuato dei recettori beta riduce il rischio di aritmia durante l'induzione dell'anestesia e l'intubazione. L'anestesista deve essere informato quando il paziente riceve un agente beta-bloccante in aggiunta a Brevibloc. Gli effetti ipotensivi degli agenti anestetici per inalazione possono essere aumentati in presenza di Brevibloc. Il dosaggio di ciascun agente può essere modificato come necessario per mantenere l'emodinamica desiderata.

- L'associazione a dei ganglioplegici può provocare un potenziamento dell'effetto ipotensivo.

- I farmaci antinfiammatori non steroidei possono diminuire gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

- Speciale cautela deve essere posta quando si usano floctafenina o amisulpride in concomitanza con i beta-bloccanti.

- La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici (come l'imipramina e l'amitriptilina), barbiturici o fenotiazine (come la clorpromazina), come pure di altri agenti antipsicotici (come la clozapina) può aumentare gli effetti di abbassamento della pressione sanguigna. Il dosaggio di Brevibloc deve essere regolato conseguentemente per evitare un'ipotensione inattesa.

- Quando si usano i beta-bloccanti, i pazienti a rischio di reazioni anafilattiche possono essere più reattivi all'esposizione ad allergeni (accidentale, diagnostica o terapeutica). I pazienti che usano beta-bloccanti possono essere non reattivi alle dosi usuali di epinefrina usate per trattare reazioni anafilattiche (ved. sezione 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Gli effetti di Brevibloc possono essere contrastati dalla somministrazione concomitante di farmaci simpaticomimetici che hanno un'attività agonista beta-adrenergica. La dose di ciascun agente può dover essere regolata sulla base della risposta del paziente, oppure l'uso di agenti terapeutici alternativi va considerato.

- Le catecolamine, per esempio la reserpina, possono potenziare l'effetto dei beta-bloccanti. I pazienti trattati contemporaneamente con Brevibloc e catecolamine devono dunque essere osservati attentamente per l'evidenza di ipotensione o marcata bradicardia, che si manifestano con vertigini, sincope o ipotensione posturale.

- L'uso di beta-bloccanti con alfa-2 agonisti (come la clonidina) o la moxonidina aumenta il rischio dell'ipertensione di rimbalzo. Se, durante l'uso concomitante di un beta-bloccante, la terapia antiipertensiva necessita di essere interrotta o sospesa, il beta-bloccante deve sempre essere il primo farmaco sospeso, e la sospensione deve essere graduale.

- L'uso di beta-bloccanti con derivati dell'ergot può avere come conseguenza una grave vasocostrizione periferica e ipertensione.

- Gli effetti del glucagone di aumento del glucosio nel sangue possono essere ridotti.

- I beta-bloccanti, incluso Brevibloc, hanno causato debolezza muscolare. Quindi i beta-bloccanti possono teoricamente opporsi all'efficacia delle anticolinesterasi nel trattamento della miastenia grave.

- A causa del rischio di riduzione della contrattilità cardiaca in presenza di elevata resistenza vascolare sistemica, Brevibloc non deve essere usato per controllare la tachicardia in pazienti che assumono farmaci che sono vasocostrittori ed hanno effetti inotropici positivi.

- I dati ottenuti da uno studio di interazione tra Brevibloc e la warfarina hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di Brevibloc e warfarina non altera i livelli di plasma della warfarina. Le concentrazioni di Brevibloc, tuttavia, sono state inequivocabilmente maggiori se somministrato con warfarina.

- Quando la digossina e Brevibloc sono stati somministrati contemporaneamente per via endovenosa a volontari sani, talvolta si è verificato un aumento del 10-20% dei livelli ematici di digossina. L'associazione di glicosidi digitalici e Brevibloc può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. La digossina non ha influenzato la farmacocinetica di Brevibloc.

- Quando l'interazione tra morfina per via endovenosa e Brevibloc è stata studiata in soggetti normali, non sono stati osservati effetti sul tasso plasmatico di morfina. I tassi plasmatici di Brevibloc allo stato d'equilibrio sono aumentati del 46% in presenza di morfina, ma gli altri parametri farmacocinetici non sono cambiati.

- L'effetto di Brevibloc sulla durata del blocco neuromuscolare indotto dal suxametonio cloruro o dal mivacurio è stato studiato in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Brevibloc non ha influenzato l'insorgenza del blocco neuromuscolare indotto dal suxametonio cloruro, ma la durata di tale blocco è aumentata da 5 ad 8 minuti. Brevibloc ha moderatamente prolungato la durata d'azione clinica (18,6%) e l'indice di recupero (6,7%) del mivacurio.

- Sebbene le interazioni osservate negli studi di warfarina, digossina, morfina, suxametonio cloruro o mivacurio non sono di grande importanza clinica, Brevibloc deve essere titolato con cautela in pazienti che vengono trattati contemporaneamente con warfarina, digossina, morfina, suxametonio cloruro o mivacurio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

L'esmololo cloridrato non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive (ved. "gravidanza" di seguito).

Altrimenti, nessuna raccomandazione speciale è richiesta.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Contraccezione negli uomini e nelle donne
L'esmololo cloridrato non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive (ved. "gravidanza" di seguito).

Gravidanza
Ci sono dati limitati sull'uso dell'esmololo cloridrato nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva (ved. sezione 5.3).

L'esmololo cloridrato **non è raccomandato durante la gravidanza** e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Sulla base dell'azione farmacologica, nell'ultimo periodo della gravidanza, gli effetti collaterali sul feto ed il neonato (specialmente ipoglicemia, ipotensione e bradicardia) devono essere presi in considerazione.

Se il trattamento con Brevibloc è considerato necessario, il flusso del sangue uteroplacentare e la crescita fetale devono essere monitorati. Il bambino appena nato deve essere monitorato attentamente.

Allattamento
L'esmololo cloridrato non è raccomandato durante l'allattamento.
L'escrezione dell'esmololo cloridrato/metaboliti nel latte materno non è nota. Non può essere escluso un rischio per i bambini appena nati.

Fertilità
Non ci sono rapporti pubblicati sugli effetti dell'esmololo sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non rilevanti

4.8 Effetti Indesiderati

In caso di effetti indesiderati, la dose di Brevibloc può essere ridotta o la somministrazione interrotta.
La maggior parte delle reazioni avverse osservate sono lievi e transitorie. La più importante reazione avversa è stata l'ipotensione. I seguenti effetti indesiderati sono classificati secondo la Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) MedDRA e in base alla loro frequenza.

Nota: La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come segue:
Molto comune (>1/10)
Comune (>1/100 - <1/10)
Non comune (>1/1000 - <1/100)
Molto raro (<1/10000)
Non noto (Non si può stimare dai dati disponibili)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza				
	Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Molto raro**	**Non noto**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			Iperkaliemia Acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici		Depressione Ansietà	Pensieri anormali Irritabilità		
Patologie del sistema nervoso		Sonnolenza Emicrania Parestesia Disturbi dell'attenzione Stato confusionale Agitazione	Sincope Convulsioni Disordini verbali		
Patologie dell'occhio			Problemi visivi		
Patologie cardiache		Vertigini[1]	Dolore al petto Bradicardia Blocco atrioventricolare Aumento della pressione arteriosa polmonare Blocco cardiaco Extrasistole ventricolari Ritmo nodale Angina pectoris	Arresto sinusale Asistole	Accelerato ritmo idioventricolare Arteriospasmo coronarico Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Ipotensione		Ischemia periferica Pallore Rossore	Tromboflebite [2]	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Edema polmonare Broncospasmo Asma Congestione nasale Sibili Rantoli		
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito	Disgeusia Dispepsia Costipazione Bocca secca Dolore addominale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Diaforesi [1]		Scolorimento della pelle[2] Eritema [2]	Necrosi della pelle [2] (dovuta a stravaso)	Psoriasi [3] Angioedema Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore muscoscheletrico [4]		Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non noto
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			Iperkaliemia Acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici		Depressione Ansietà	Pensieri anormali Irritabilità		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Affaticamento Reazione al punto di iniezione Reazione al punto di infusione Infiammazione del punto di iniezione Infiammazione del punto di infusione Indurimento del punto di infusione	Brividi Piressia Edema [2] Dolore [2] Bruciore al punto di infusione Ecchimosi al punto di infusione		Flebite al punto di infusione Vescicole al punto di infusione Formazione di vescicole [2]

[1] Vertigini e diaforesi sono associate a ipotensione sintomatica. [2] In associazione a reazioni al punto di iniezione e infusione.
[3] I beta-bloccanti come classe di farmaci possono causare psoriasi in alcune situazioni o peggiorarla. [4] Incluso dolore medioscapolare e costocondrite

Altri potenziali effetti indesiderati riportati per i beta-bloccanti:
I seguenti effetti indesiderati sono indicati come effetti collegati alla classe dei beta-bloccanti, molti dei quali non sono stati riportati a seguito dell'uso di esmololo:

Allucinazioni, sogni vividi, disturbi del sonno, problemi di memoria, estremità fredde, artralgia, inasprimento delle reazioni anafilattiche, lacrimazione diminuita, depressione che porta a catatonia, trombocitopenia, porpora trombocitopenica, porpora non-trombocitopenica, anticorpi antinucleari aumentati, lupus eritematoso sistemico, eosinofilia, polmonite, pleurite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Casi di massivo sovradosaggio accidentale sono sopravvenuti con soluzioni concentrate di Brevibloc. Alcuni di questi sovradosaggi sono stati fatali mentre altri hanno causato invalidità permanente. Dosi di attacco variabili da 625 mg a 2,5 g (12,5-50 mg/kg) sono state fatali.

Sintomi
In caso di sovradosaggio i seguenti sintomi possono verificarsi: grave ipotensione, bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca, shock cardiogenico, arresto cardiaco, broncospasmo, insufficienza respiratoria, perdita di coscienza fino al coma, convulsioni, nausea, vomito, ipoglicemia e iperkaliemia.

Trattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A causa del suo breve tempo di eliminazione (emivita di circa 9 minuti), il primo passo nel trattamento della tossicità consiste nell'interruzione della somministrazione di Brevibloc. Il tempo necessario per la scomparsa dei sintomi a seguito di sovradosaggio dipenderà dalla quantità di Brevibloc somministrata. Ciò può richiedere più dei 30 minuti osservati con l'interruzione di Brevibloc con dosi terapeutiche. Può essere necessaria la respirazione artificiale. In base agli effetti clinici osservati, devono essere considerati anche i seguenti provvedimenti generali:

Bradicardia: somministrazione endovenosa di atropina o di un altro agente anti-colinergico. Quando la bradicardia non può essere trattata sufficientemente può essere necessario un pace-maker.

Broncospasmo: somministrazione nebulizzata di un beta-2-simpaticomimetico. Se questo non è sufficiente può essere considerata la somministrazione endovenosa di un beta-2-simpaticomimetico o aminofillina.

Ipotensione sintomatica: somministrazione endovenosa di liquidi e/o agenti pressori

Depressione cardiovascolare o shock cardiaco: somministrazione endovenosa di un diuretico o di un simpaticomimetico. La dose di simpaticomimetico (a seconda dei sintomi: dobutamina, dopamina, noradrenalina, isoprenalina, ecc.) dipende dall'effetto terapeutico.

Nel caso sia necessario un ulteriore trattamento, i seguenti agenti possono essere somministrati per via endovenosa in base alla situazione clinica e al giudizio del medico curante:

- Atropina
- Agenti inotropici
- Ioni di calcio

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi
ATC C07AB09 Esmololo cloridrato

Il BREVIBLOC è un agente bloccante dei recettori adrenergici beta-selettivo (cardioselettivo). Alle dosi terapeutiche, BREVIBLOC è sprovvisto di significativa attività simpaticomimetica intrinseca o d'effetto stabilizzante di membrana.

L'esmololo cloridrato, principio attivo di Brevibloc, è chimicamente correlato alla classe dei beta-bloccanti fenossi propanolaminici.

Per le sue proprietà farmacologiche Brevibloc ha una rapidità d'azione ed una breve durata d'azione che permette rapidi aggiustamenti di posologia.

Usando una dose d'attacco appropriata, la concentrazione plasmatica allo stato di equilibrio è ottenuta entro 5 minuti. Tuttavia l'effetto terapeutico è raggiunto prima che si ottenga una concentrazione plasmatica stabile. La velocità d'infusione può quindi essere regolata per ottenere l'effetto farmacologico desiderato.

Brevibloc ha il noto effetto emodinamico ed elettrofisiologico dei beta-bloccanti:

- Riduzione della frequenza cardiaca a riposo e sotto sforzo;
- Riduzione della frequenza cardiaca il cui aumento è indotto dall'isoprenalina;
- Aumento del tempo di recupero del nodo seno-atriale;
- Ritardo della conduttanza atrio-ventricolare;
- Prolungamento dell'intervallo atrio-ventricolare con il ritmo sinusale normale e durante la stimolazione dell'atrio senza ritardo nel tessuto His-Purkinje;
- Prolungamento dell'intervallo PQ, induzione del blocco atrio-ventricolare di grado II;
- Prolungamento del periodo refrattario funzionale degli atri e dei ventricoli;
- Effetti inotropi negativi con diminuita frazione di eiezione;
- Diminuzione della pressione sanguigna.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Bambini
Uno studio non controllato sulla farmacocinetica/efficacia è stato intrapreso su 26 pazienti dai 2 ai 16 anni con tachicardia sopraventricolare. Una dose d'attacco di 1000 microgrammi/kg di Brevibloc è stata somministrata seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg/minuto. La tachicardia sopraventricolare è terminata nel 65% dei pazienti entro 5 minuti dall'inizio della somministrazione dell'esmololo.

In uno studio di comparazione del dosaggio randomizzato ma non controllato, l'efficacia è stata valutata in 116 pazienti pediatrici in età compresa da 1 settimana a 7 anni con ipertensione a seguito della riparazione della coartazione dell'aorta. I pazienti hanno ricevuto un'infusione iniziale di 125 microgrammi/kg, o di 250 microgrammi/kg o di 500 microgrammi/kg, seguita da un'infusione continua di 125 microgrammi/kg, di 250 microgrammi/kg o di 500 microgrammi/kg rispettivamente. Nessuna significativa differenza è stata osservata nell'effetto ipotensivo tra i 3 gruppi di dosaggio. Il 54% dei pazienti totali ha richiesto un farmaco diverso da Brevibloc per raggiungere un controllo della pressione sanguigna soddisfacente. Non c'è stata nessuna differenza apparente tra i diversi gruppi di dosaggio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cinetica dell'esmololo è lineare negli adulti sani, la concentrazione di plasma è proporzionale alla dose. Se una dose d'attacco non è usata allora le concentrazioni plasmatiche allo stato di equilibrio sono raggiunte entro 30 minuti con dosi da 50 a 300 microgrammi/kg per minuto.

BREVIBLOC ha una rapida emivita di distribuzione di circa 2 minuti.Il volume della distribuzione è di circa 3,4 l/kg..

L'esmololo cloridrato è metabolizzato dalle esterasi in un metabolita acido (ASL-8123) e in metanolo.
Ciò avviene per idrolisi del gruppo estereo da parte delle esterasi dei globuli rossi.

Il metabolismo dell'esmololo cloridrato è indipendente dalla dose nell'intervallo da 50 a 300 microgrammi/kg/minuto.

Il 55% dell'esmololo cloridrato si lega alle proteine plasmatiche, mentre il metabolita acido si lega solo al 10%.

L'emivita di eliminazione è di circa 9 minuti dopo la somministrazione endovenosa.

La clearance totale è di 285 ml/kg/minuto; essa non dipende dal flusso sanguigno del fegato nè da alcun altro organo. L'esmololo cloridrato è escreto dai reni, parzialmente sotto forma immutata (meno del 2% della quantità somministrata) e parzialmente sotto forma di un metabolita acido che ha una debole azione betabloccante (meno dello 0,1% di esmololo). Il metabolita acido è escreto nelle urine ed ha un'emivita di circa 3,7 ore.

Bambini
Uno studio sulla farmacocinetica è stato intrapreso su 22 pazienti pediatrici dai 3 ai 16 anni. Ai pazienti è stata somministrata una dose d'attacco di 1000 microgrammi/kg di Brevibloc, seguita da un'infusione continua di 300 microgrammi/kg/minuto. La clearance corporea totale media è stata di 119 ml/kg/minuto, il volume medio di distribuzione di 283 ml/kg e l'emivita di eliminazione media terminale di 6,9 minuti, ad indicare che la cinetica di Brevibloc nei bambini è simile a quella negli adulti. Tuttavia, è stata osservata una grande variabilità individuale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Nessun effetto teratogenico è stato osservato negli studi su animali. Nei conigli è stato osservato un effetto embriotossico (aumento nel riassorbimento fetale) che è stato probabilmente causato da Brevibloc. Questo effetto è stato osservato a dosi di almeno 10 volte superiori della dose terapeutica. Nessuno studio è stato condotto sull'effetto di Brevibloc sulla fertilità e sugli effetti peri e postnatali. Brevibloc non si è mostrato mutagenico in diversi sistemi di test in vitro ed in vivo. La sicurezza di Brevibloc non è stata esaminata in studi a lungo termine.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Acetato di sodio, Acido acetico glaciale, Sodio Cloruro, Idrossido di sodio o Acido cloridrico (q.b. a pH), Acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilita'
In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri farmaci o con soluzioni di bicarbonato di sodio.

6.3 Periodo di validità
2 anni.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere maggiori di 24 ore dai 2 agli 8°C, a meno che l'apertura non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione
Per le condizioni di conservazione della soluzione vedere la sezione 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore
5 flaconcini da 10 ml (100mg/10ml).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Ogni flaconcino è monouso. Evitare il contatto con alcali. La soluzione non utilizzata ed i contenitori devono essere smaltiti in accordo ai requisiti locali.
BREVIBLOC 100 mg/10 ml è pronto per l'uso; non deve essere diluito.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Baxter S.p.A.
Piazzale dell'Industria 20
00144 - Roma

8. Numero dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

5 flaconcini da 10 ml - 027248020

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione
15.11.1994/15.11.2009

10. Data di revisione del testo
Determinazione AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).