

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Brevibloc 10 mg/ml, injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Přípravek Brevibloc 10 mg/ml obsahuje 10 mg esmololi hydrochloridum v 1 ml. Jedna lahvička o objemu 10 ml obsahuje 100 mg esmololi hydrochloridum.

Pomocné látky: přípravek obsahuje přibližně 1,22 mmol (nebo 28 mg) sodíku v jedné lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

Roztok s pH 4,5- 5,5 a osmolaritou přibližně 300 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Brevibloc 10 mg/ml je indikován k léčbě supraventrikulární tachykardie (s výjimkou preexcitačních syndromů) a k rychlé kontrole komorové frekvence u pacientů se síňovou fibrilací nebo síňovým flutterem peroperačně, postoperačně či za jiných okolností, při kterých je potřebná krátkodobá kontrola komorové frekvence krátce působícím lékem. Přípravek Brevibloc 10 mg/ml je rovněž indikován u tachykardie a hypertenze, k níž došlo v peroperační fázi, a u nekompenzované sinusové tachykardie s takovou rychlostí srdeční frekvence, kterou lékař posoudí jako vyžadující specifickou intervenci.

Přípravek Brevibloc 10 mg/ml není určen k léčbě chronických stavů.

4.2 Dávkování a způsob podání

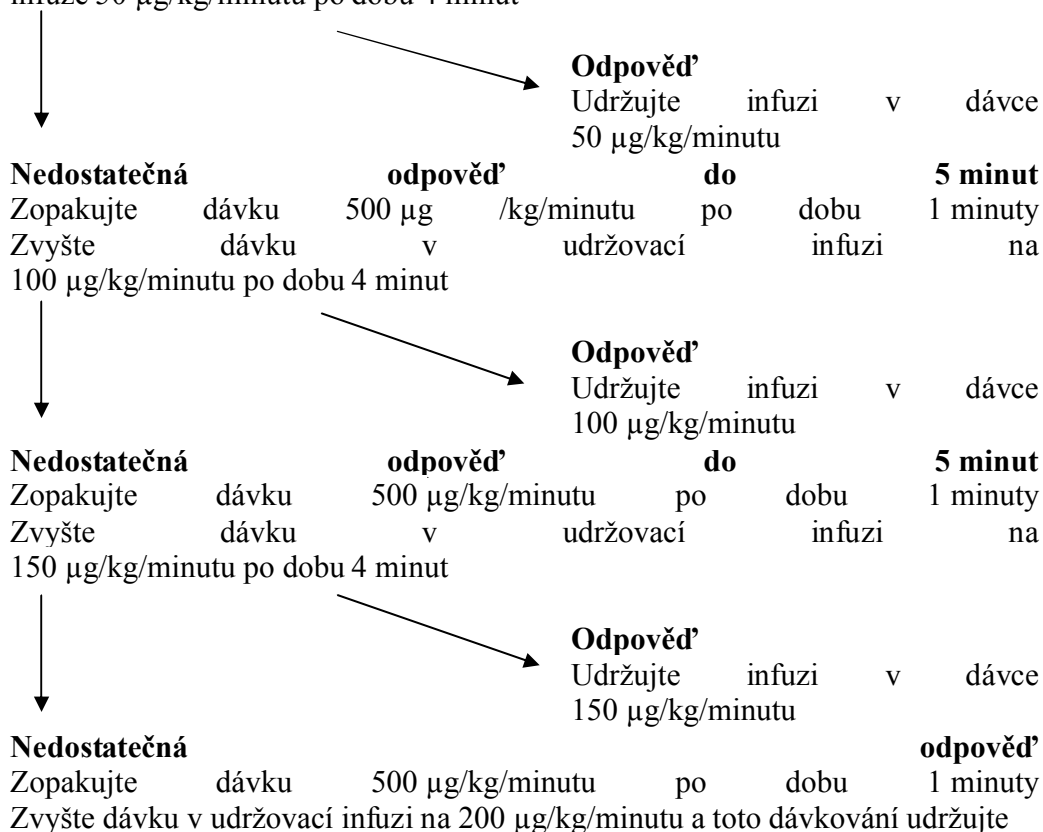
Přípravek Brevibloc 10 mg/ml je připravený roztok 10mg/ml a jeho doporučené použití je intravenózní podání. Tato léková forma se používá k podání příslušné nárazové nebo bolusové dávky přípravku Brevibloc 10 mg/ml prováděném injekční stříkačkou.

Supraventrikulární tachyarytmie

Dávkování přípravku Brevibloc 10 mg/ml u supraventrikulárních tachyarytmií musí být individuálně upraveno. V každém kroku se podává nárazová dávka a poté udržovací dávka. Účinná udržovací dávka je v rozmezí 50 - 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutu}$, ale používají se i dávky nízké až 25 a vysoké až 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutu}$.

Schéma zahájení léčby a udržování léčby

Nárazová dávka je infuze 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutu}$ po dobu 1 minuty a POTÉ udržovací infuze 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutu}$ po dobu 4 minut



Úvodní a udržovací dávka přípravku Brevibloc 10mg/ml pro podání při různých hmotnostech pacientů jsou uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2.

Tabulka 1

Objem a množství přípravku Brevibloc 10 mg/ml potřebného pro INICIÁLNÍ ÚVODNÍ DÁVKU 500 µg/kg /minutu

Objem (ml)	Hmotnost pacienta (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

Tabulka 2

Objem přípravku Brevibloc 10 mg/ml potřebného pro zajištění UDRŽOVACÍCH DÁVEK při rychlosti infuze mezi 12,5 a 300 µg/kg/minutu

Hmotnost pacienta (kg)	RYCHLOST PODÁVÁNÍ INFUZE						
	12,5	25	50	100	150	200	300
	µg /kg/min	µg /kg/min	µg /kg/min	µg /kg/min	µg /kg/min	µg /kg/min	µg /kg/min
MNOŽSTVÍ PODANÉ ZA HODINU K DOSAŽENÍ RYCHLOSTI PODÁVÁNÍ INFUZE (ml /h)							
40	3 ml/h	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	36 ml/h	48 ml/h	72 ml/h
50	3,75 ml/h	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	45 ml/h	60 ml/h	90 ml/h
60	4,5 ml/h	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	54 ml/h	72 ml/h	108 ml/h
70	5,25 ml/h	10,5 ml/h	21 ml/h	42 ml/h	63 ml/h	84 ml/h	126 ml/h
80	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	48 ml/h	72 ml/h	96 ml/h	144 ml/h
90	6,75 ml/h	13,5 ml/h	27 ml/h	54 ml/h	81 ml/h	108 ml/h	162 ml/h
100	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	60 ml/h	90 ml/h	120 ml/h	180 ml/h
110	8,25 ml/h	16,5 ml/h	33 ml/h	66 ml/h	99 ml/h	132 ml/h	198 ml/h
120	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	72 ml/h	108 ml/h	144 ml/h	216 ml/h

Jakmile se blíží požadovaná srdeční frekvence anebo bezpečnostní cílový bod (např. snížený krevní tlak), **VYNECHEJTE** nárazovou dávkou a snižte přírůstek v dávkování udržovací infuze z 50 µg/kg/minutu na 25 µg/kg/minutu nebo méně. Pokud je to nutné, může být interval mezi kroky s úpravou dávky zvýšen z 5 na 10 minut.

Pamatujte: Nebylo prokázáno, že by udržovací dávky nad 200 µg/kg/minutu měly významně zvýšený přínos; bezpečnost dávek nad 300 µg/kg/minutu nebyla zjišťována.

Peroperační tachykardie a hypertenze

Při peroperační tachykardii a hypertenzi se režimy dávkování mohou následovně lišit:

Při léčbě během operačního výkonu – během anestezie, když je potřebná okamžitá kontrola, podává se injekční bolus 80 mg během 15 až 30 sekund a poté infuze v dávce 150 µg/kg/minutu. Rychlost infuze upravte podle potřeby až do dávky 300 µg/kg/minutu. Objem infuze požadovaný pro různé hmotnosti pacientů je uveden v Tabulce 2.

Po probuzení z anestézie podávejte infuzi s dávkou 500 µg/kg/minutu po dobu 4 minut a poté s dávkou 300 µg/kg/minutu. Objem infuze požadovaný pro různé hmotnosti pacientů je uveden v Tabulce 2.

Po operačním výkonu, když je vhodné začít s titrací dávky, před každou titrační úpravou podejte nárazovou dávku 500 µg/kg/minutu během 1 minuty, aby se urychlil nástup účinku přípravku. Použijte titrační dávky 50, 100, 150, 200, 250 a 300 µg/kg/minutu podávané během 4 minut; při dosažení požadovaného terapeutického účinku infuzi ukončete.

Objem infuze požadovaný pro různé hmotnosti pacientů je uveden v Tabulce 2.

Možné nežádoucí účinky, které je třeba mít na paměti během dávkování přípravku Brevibloc 10g/ml:

V případě nežádoucí reakce může být dávkování přípravku Brevibloc 10mg/ml sníženo nebo přerušeno. Farmakologické nežádoucí reakce by měly odeznít během 30 minut.

Pokud dojde k nežádoucí reakci v místě vpichu infuzní jehly, je nutné k infuzi použít jiné místo a je nutné dávat pozor, aby nedošlo k extravazaci.

Podávání přípravku Brevibloc 10mg/ml po dobu delší než 24 hodin nebylo zcela hodnoceno. Infuze v trvání více než 24 hodin by měly být používány pouze se zvýšenou opatrností.

Doporučuje se ukončit infuzi přípravku Brevibloc 10mg/ml postupně z důvodu rizika vzniku rebound tachykardie a rebound hypertenze. Podobně jako u všech betablokátorů nelze vyloučit nežádoucí účinky z náhlého vysazení, proto je třeba u pacientů s onemocněním koronárních artérií (CAD) postupovat s opatrností při ukončování podávání přípravku Brevibloc 10mg/ml.

Náhrada léčby přípravkem Brevibloc 10mg/ml alternativními léčivými přípravky

Po dosažení dostatečné kontroly srdeční frekvence a stabilního klinického stavu u pacienta se může přejít k alternativním lékům (jako jsou např. antiarytmika nebo antagonisté kalcia).

Snížení dávkování:

Pokud má být přípravek Brevibloc 10 mg/ml nahrazen alternativními léky, musí lékař pečlivě zvážit instrukce v příbalové informaci zvoleného alternativního léku a snížit dávku přípravku Brevibloc 10mg/ml takto:

1. Během první hodiny po podání první dávky alternativního léku snižte rychlost infuze přípravku Brevibloc 10mg/ml o polovinu (50 %).
2. Po podání druhé dávky alternativního léku monitorujte odpověď pacienta, a pokud je během první hodiny zachována uspokojivá kontrola, přerušte infuzi přípravku Brevibloc 10mg/ml.

Další informace o dávkování

Jakmile se dosáhne požadovaného terapeutického účinku anebo bezpečné cílové hodnoty (např. snížený krevní tlak), vynechejte nárazovou dávku a snižte přírůstek v dávkování infuze na 12,5 až 25 µg/kg/minutu.

Pokud je to vhodné, zvyšte také interval mezi titrací dávky z 5 na 10 minut.

Podávání přípravku Brevibloc 10mg/ml by mělo být ukončeno, když srdeční frekvence nebo krevní tlak dosáhne bezpečné hodnoty, a poté, co se srdeční frekvence nebo krevní tlak vrátí na přijatelnou úroveň, by podávání roztoku mělo být znovu zahájeno bez nárazové dávky a v nižší dávce.

Zvláštní skupiny

Starší pacienti

Starší pacienti by měly být léčeny s opatrností a léčba se zahajuje nižším dávkováním. U těchto pacientů nebyly provedeny zvláštní studie. Analýza dat 252 pacientů starších 65 let však naznačuje, že ve farmokodynamickém účinku nedošlo k žádným odchylkám ve srovnání s daty pacientů mladších 65 let.

Pacienti s ledvinovou insuficiencí

Přípravek Brevibloc 10mg/ml je třeba pacientům s ledvinovou insuficiencí podávat s opatrností, protože kyselý metabolit přípravku Brevibloc 10mg/ml je vylučován nezměněný ledvinami. Vylučování kyselého metabolitu je významně sniženo u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu, protože poločas vylučování vzrůstá až k desetinásobku normálu, a plazmatické hladiny jsou významně zvýšeny.

Pacienti s jaterní insuficiencí

V případě jaterní insuficience nejsou nutná žádná zvláštní opatření, protože v metabolismu přípravku Brevibloc 10mg/ml mají hlavní roli esterázy v erytrocytech.

Pediatričtí pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Brevibloc 10mg/ml u dětí až do věku 18 let nebyla stanovena. V současnosti jsou dostupná data popsána v bodu 5.1 a 5.2, ale nemohou být stanovena žádná doporučení pro dávkování.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (je možná zkřížená přecitlivělost mezi betablokátory);
- Těžká sinusová bradykardie (méně než 50 tepů za minutu);
- Sick sinus syndrom; těžké poruchy AV vedení (bez kardiostimulátoru); AV blokáda 2. a 3. stupně;
- Kardiogenní šok;
- Těžká hypotenze;
- Dekompenzované selhání srdce;
- Souběžné nebo nedávné intravenózní podání verapamilu. Přípravek Brevibloc 10mg/ml nesmí být podán během 48 hodin po posledním podání verapamilu (viz bod 4.5)
- Neléčený feochromocytom;
- Plicní hypertenze;
- Akutní astmatický záchvat;
- Metabolická acidóza.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování

U všech pacientů léčených přípravkem Brevibloc 10mg/ml se doporučuje kontinuálně monitorovat krevní tlak a EKG.

U pacientů se supraventrikulárními arytmiemi musí být ke kontrole komorové odpovědi použit přípravek Brevibloc 10mg/ml s opatrností, pokud pacient není hemodynamicky kompenzován anebo pokud užívá jiné léky snižující některou anebo všechny následující funkce: periferní rezistenci, plnění myokardu, kontraktilitu myokardu nebo šíření elektrického impulsu v myokardu. Přes rychlý

nástup a rychlý ústup účinku přípravku Brevibloc 10mg/ml může dojít k závažným reakcím, včetně ztráty vědomí, kardiogenního šoku a srdeční zástavy. V několika případech bylo hlášeno úmrtí u složitých klinických stavů, při nichž byl přípravek Brevibloc 10 mg/ml pravděpodobně použit ke kontrole komorové frekvence.

Nejčastějším pozorovaným nežádoucím účinkem je hypotenze vztahující se k dávce, která ale může nastat při jakékoliv dávce. Může být závažná. V případě hypotenzí epizody musí být rychlost infuze snížena, nebo pokud je to nutné, musí být infuze ukončena. Hypotenze je obvykle reverzibilní (obvykle zmizí během 30 minut po přerušení podávání přípravku Brevibloc 10g/ml). V některých případech může být potřeba další intervence, aby se krevní tlak obnovil. U pacientů s nízkým systolickým krevním tlakem je potřebná zvláštní opatrnost při úpravě dávky a během udržovací infuze.

Při použití přípravku Brevibloc 10g/ml se vyskytla bradykardie, včetně závažné bradykardie a srdeční zástavy. Přípravek Brevibloc by měl být používán se zvláštní opatrností u pacientů s nízkou srdeční frekvencí před léčbou a pouze pokud případné přínosy převažují riziko.

Přípravek Brevibloc je kontraindikován u pacientů s pre-existující vážnou sinusovou bradykardií (viz bod 4.3). Pokud klidová pulzová frekvence poklesne na méně než 50-55 tepů za minutu a pacient má příznaky související s bradykardií, musí být dávka snížena nebo podávání ukončeno.

U kongestivního srdečního selhání je sympatická stimulace nezbytná k podpoře oběhové funkce a blokáda beta receptorů znamená možné riziko další suprese kontraktility myokardu a urychlení těžšího selhání. Trvajících suprese myokardu betablokátory může po určité časové období, v některých případech, vést k srdečnímu selhání.

Jistá obezřetnost je třeba u pacientů s poškozenou srdeční funkcí užívajících přípravek Brevibloc 10mg/ml. Při první známce nebo příznaku hrozícího srdečního selhání musí být přípravek Brevibloc 10mg/ml vysazen. Přestože vzhledem ke krátkému poločas uvolňování přípravku Brevibloc může být vysazení dostatečné, je nutné zvážit i specifickou léčbu (viz bod 4.9). Přípravek Brevibloc 10 mg/ml je kontraindikován u pacientů s dekompenzovaným selháním srdce (viz bod 4.3).

Vzhledem k negativnímu účinku na dobu vedení by betablokátory měly být podávány pacientům se srdeční blokádou 1. stupně nebo jinými převodními srdečními poruchami pouze s opatrností (viz bod 4.3).

U pacientů s feochromocytomem by měl být používán přípravek Brevibloc 10mg/ml s opatrností a pouze po předchozím zaléčení blokátory alfa receptorů (viz bod 4.3).

Přípravek Brevibloc 10mg/ml by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří se léčí s hypertenzí, u nichž je primárně zvýšený krevní tlak následkem vazokonstrikce spojené s hypotermií.

Pacienti s bronchospastickým onemocněním by obecně neměli být léčeni betablokátory. Vzhledem k relativní beta-1 selektivitě a snadnosti úpravy dávky by přípravek Brevibloc měl být u pacientů s bronchospastickým onemocněním používán s opatrností. Protože však jeho beta-1 selektivita není absolutní, musí být dávka přípravku Brevibloc pečlivě upravena tak, aby byla použita nejnižší možná účinná dávka. V případě bronchospasmu musí být infuze okamžitě ukončena, a pokud je to nutné, podány beta-2 agonisté.

Pokud již pacient užívá stimulátor beta-2 receptorů, může být potřebné znovu určit dávku tohoto přípravku.

Přípravek Brevibloc 10 mg/ml musí být používán s opatrností u pacientů s anamnézou dýchacích potíží nebo astmatu.

Bezpečnostní opatření

U diabetiků nebo v případě suspektní nebo akutní hypoglykémie by se měl přípravek Brevibloc 10mg/ml používat s opatrností. Betablokátory mohou maskovat prodromální příznaky hypoglykémie, jako je tachykardie. Nicméně závratě a pocení však nemusí být ovlivněny. Souběžné použití betablokátorů a antidiabetik může zvyšovat účinek antidiabetik (snížení glukózy v krvi) (viz bod 4.5).

Při použití přípravku Brevibloc 10mg/ml s rychlostí aplikace 10 mg/ml a 20 mg/ml se objevily reakce v místě aplikace infuze. Tyto reakce zahrnují podráždění místa infuze, zánět a také závažnější reakce, jako je tromboflebitida, nekróza a tvorba puchýřů, zejména ve spojení s extravazací (viz bod 4.8). Infuze by neměly být podávány do malých žil ani motýlkovou kanylou. Pokud dojde k nežádoucí reakci v místě vpichu infuzní jehly, je nutné k infuzi použít jiné místo.

U pacientů s Prinzmetalovou angínou mohou betablokátory zvýšit počet a trvání anginózních atak vzhledem k vasokonstrikci koronárních arterií zprostředkované alfareceptory. Neselektivní betablokátory by se u těchto pacientů neměly používat a beta-1 selektivní blokátory by se měly používat pouze s nejvyšší opatrností.

U hypovolemických pacientů může přípravek Brevibloc 10mg/ml zmírnit reflexní tachykardii a zvýšit riziko hypotenze. Těmto pacientům by se měl přípravek Brevibloc 10mg/ml podávat s opatrností.

U pacientů s poruchou periferní cirkulace (Raynaudova nemoc nebo syndrom, intermitentní klaudikace) musí být betablokátory používány s velkou opatrností, protože může dojít ke zhoršení těchto onemocnění.

Některé betablokátory, zvláště pokud jsou podávány intravenózně jako přípravek Brevibloc 10mg/ml, jsou spojeny se zvýšením hladiny sérového draslíku a s hyperkalémií. Riziko je zvýšené u pacientů s rizikovými faktory, jako je renální poškození nebo hemodialýza.

Betablokátory mohou zvýšit jak citlivost na alergeny, tak závažnost anafylaktických reakcí. Pacienti užívající betablokátory nemusí reagovat na obvyklé dávky epinefrinu použitého k léčení anafylaktických nebo anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.5).

Betablokátory jsou spojeny s rozvojem psoriázy nebo psoriatiformní erupcí a se zhoršováním psoriázy. Pacienti s psoriázou v anamnéze, i rodinné, by měli dostávat betablokátory pouze po důkladném zvážení očekávaných přínosů a rizik.

Betablokátory, jako je propranolol a metoprolol, mohou maskovat určité klinické známky hypertyreózy (jako je tachykardie). Náhlé ukončení probíhající léčby betablokátory u pacientů s rizikem nebo podezřením na rozvoj thyreotoxikózy může urychlit thyreotoxickou krizi a tito pacienti musí být pečlivě sledováni.

Tento přípravek obsahuje přibližně 1,22 mmol (nebo 28 mg) sodíku v jedné lahvičce. Tato informace může být důležitá u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba vždy věnovat pozornost situacím, kdy je přípravek Brevibloc 10mg/ml podáván s dalšími antihypertenzivy, které mohou způsobit hypotenzi nebo bradykardii. Účinky přípravku Brevibloc 10mg/ml mohou být zesíleny nebo se mohou projevit nežádoucí účinky jako je hypotenze nebo bradykardie.

Antagonisté kalcia, jako je verapamil a v menší míře diltiazem, mají negativní vliv na kontraktilitu a AV vedení. Taková kombinace by neměla být podávána pacientům s abnormálním vedením a přípravek Brevibloc 10mg/ml by měl být podán až po 48 hodinách po vysazení verapamilu (viz bod 4.3).

Antagonisté kalcia, jako jsou např. deriváty dihydropyridinu (např. nifedipin), mohou zvyšovat riziko hypotenze. U pacientů se srdeční insuficiencí a u těch, kteří jsou léčeni antagonisty kalcia, může léčba betablokátory vést k srdečnímu selhání. Doporučuje se opatrně titrovat dávku přípravku Brevibloc 10mg/ml a patřičně monitorovat hemodynamiku.

Současné použití přípravku Brevibloc 10mg/ml a antiarytmik třídy I (např. disopyramidu, chinidinu) a amiodaronu může potencovat účinek na dobu vedení v síni a může mít negativně inotropní účinek.

Současné použití přípravku Brevibloc 10mg/ml a inzulínu nebo perorálních antidiabetik může zesílit hypoglykemický účinek (zvláště u neselektivních betablokátorů). Betaadrenergní blokáda může bránit vzniku příznaků hypoglykémie (tachykardie), ale ostatní projevy jako závratě a pocení maskovány být nemusí.

Anestetika: v situacích, při nichž je stav objemu u pacienta nejistý anebo jsou použity současně antihypertensiva, může být zeslabena reflexní tachykardie a zvýšeno riziko hypotenze. Prolongované podávání betablokátorů snižuje riziko arytmie během úvodu a intubace. Pokud pacient vedle přípravku Brevibloc 10mg/ml užívá betablokátory, musí o tom být informován anesteziolog. Hypotenzní účinek inhalačních anestetik může být při současném podávání přípravku Brevibloc 10mg/ml zvýšen. Aby byla zachována potřebná hemodynamika, může být dávkování některého z přípravků podle potřeby upraveno.

Kombinace přípravku Brevibloc 10mg/ml s ganglioplegiky může zvýšit hypotenzní účinek.

NSAID mohou snížit hypotenzní účinky betablokátorů.

Při současném použití floctafeninu nebo amisulpridu s betablokátory je nutná zvýšená opatrnost.

Současné podání tricyklických antidepresiv (jako je imipramin a amitriptylin), barbiturátů a fenotiazinů (jako je chlorpromazin) stejně jako dalších dalších antipsychotik (jako je klozapin) může zvýšit hypotenzní účinek. Dávka přípravku Brevibloc 10mg/ml musí být snížena, aby se předešlo neočekávané hypotenzii.

Pacienti s existujícím rizikem anafylaktických reakcí, kteří užívají betablokátory, mohou být reaktivnější na expozici alergenu (náhodnému, diagnostickému nebo terapeutickému). Pacienti užívající betablokátory nemusí reagovat na obvyklé dávky epinefrinu použitého k léčbě anafylaktických reakcí (viz bod 4.4).

Účinku přípravku Brevibloc 10mg/ml mohou bránit současně podávaná sympatomimetika mající účinek betaadrenergního agonisty. V závislosti na odpovědi pacienta může být potřeba upravit dávku některého přípravku, nebo zvážit alternativní léčbu.

Léčivé přípravky vedoucí k depleci katecholaminů, jako je např. reserpin, mohou mít při podání s betablokátory silnější účinek. Pacienti léčení současně přípravkem Brevibloc 10mg/ml a depleci způsobujícími katecholaminy by proto měli být pečlivě sledováni, aby se zachytila hypotenze nebo významná bradykardie, které mohou vést k závratím, synkopě nebo posturální hypotenzi.

Použití betablokátorů s moxonidinem nebo alfa-2-antagonisty (jako je klonidin) zvyšuje riziko „rebound“ hypertenze (náhlé vysazení léčby). Pokud je během současného používání betablokátorů zapotřebí antihypertenzní léčbu přerušit nebo ukončit, vždy by nejdříve měly být vysazeny betablokátory a klonidin nebo moxonidin o několik dní později.

Užívání betablokátorů s deriváty námelových alkaloidů může vést k vážné periferní vazokonstrikci a hypertenzi.

Údaje ze studie interakcí mezi přípravkem Brevibloc 10mg/ml a warfarinem ukázaly, že současné podání přípravku Brevibloc 10mg/ml a warfarinu neovlivňuje plazmatické hladiny warfarinu. Koncentrace přípravku Brevibloc 10mg/ml však byly při podávání s warfarinem neprůkazně vyšší.

Když byl zdravým dobrovolníkům podáván intravenózně současně digoxin a přípravek Brevibloc 10mg/ml, došlo v některých časových intervalech k 10 – 20% zvýšení hladiny digoxinu v krvi. Kombinace digitalisových glykosidů a přípravku Brevibloc 10mg/ml může prodloužit dobu AV vedení. Digoxin neovlivnil farmakokinetiku přípravku Brevibloc 10mg/ml.

Ve studiích zaměřených na interakce morfinu a přípravku Brevibloc 10mg/ml u zdravých subjektů nebyl pozorován žádný vliv na hladinu morfinu v krvi. Hladiny přípravku Brevibloc 10mg/ml v rovnovážném stavu byly v přítomnosti morfinu zvýšeny o 46 %, ale žádné jiné farmakologické parametry nebyly změněny.

Vliv přípravku Brevibloc 10mg/ml na trvání neuromuskulární blokady navozené suxametonium chloridem byl zkoumán u operovaných pacientů. Nástup neuromuskulární blokady po suxametonium chloridu nebyl přípravkem Brevibloc 10mg/ml ovlivněn, ale trvání neuromuskulární blokady bylo prodlouženo z 5 minut na 8 minut.

Přestože interakce pozorované ve studiích s warfarinem, digoxinem, morfinem a suxametonium chloridem neměly větší klinický význam, měla by být dávka přípravku Brevibloc 10mg/ml u pacientů současně léčených warfarinem, digoxinem, morfinem či suxametonium chloridem titrována s opatrností.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Existuje omezené množství údajů o podávání esmolol hydrchloridu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). **V těhotenství se nedoporučuje** používání přípravku Brevibloc 10mg/ml.

Na základě farmakologických vlastností je v pozdějších fázích těhotenství nutné vzít v úvahu nežádoucí účinky na plod a novorozence (zejména hypoglykémii, hypotenzi a bradykardii).

Pokud je léčba přípravkem Brevibloc 10mg/ml považována za nutnou, měl by být monitorován uteroplacentární průtok krve a růst plodu. Novorozenec musí být pečlivě monitorován.

Kojení

Během kojení by neměl být přípravek Brevibloc 10 mg/ml užíván.

Není známo, zda jsou esmolol hydrochlorid nebo metabolity vylučovány do mateřského mléka. Nelze vyloučit ohrožení novorozenců/kojenců.

Ženy ve fertilním věku

Neexistují údaje o účincích esmololu na fertilitu člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

V případě výskytu nežádoucích účinků může být dávka přípravku Brevibloc 10 mg/ml snížena nebo přípravek vysazen.

Většina z pozorovaných nežádoucích účinků byly mírné a přechodné. Nejvýznamnější byla hypotenze.

Následující nežádoucí účinky jsou řazeny podle třídy orgánových systémů MedDRA (SOC) a podle jejich frekvence.

Poznámka: frekvence výskytu nežádoucích účinků je klasifikováno následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

Vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Srdeční poruchy			Bradykardie Atrioventrikulární blokáda Zvýšený plicní arteriální tlak Srdeční selhání Komorové extrasystoly Nodální rytmus Angina pectoris	Zástava sinu Asystolie	Akcelerovaný idioventrikulární rytmus Koronární arteriospasmus Srdeční zástava
Poruchy nervového systému		Parestesie Poruchy pozornosti Závratě ¹ Somnolence Bolest hlavy Stav zmatenosti Agitovanost	Synkopa Křeče Poruchy řeči		
Poruchy zraku			Postižení zraku		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní edém Dušnost Bronchospasmus Sípání Nazální překrvení Chrapoty Šelesty		

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Gastrointestinální poruchy		Nauzea Zvracení	Dysgeuzie Dyspepsie Zácpa Suché sliznice úst Bolest břicha		
Poruchy ledvin a močových cest			Retence moči		
Poruchy kůže a podkoží	Diaforéza ¹		Kožní diskolorace ² Erytém ²	Kožní nekróza (v důsledku extravazace) ²	Psoriáza ³ Angioedém Kopřivka
Poruchy pohybového systému a pojivových tkání			Muskuloskeletální bolest ⁴		
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie			Hyperkalemie Metabolická acidóza
Cévní poruchy	Hypotenze		Periferní ischemie Bledost Návaly	Tromboflebitida ²	
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání		Astenie Únava Reakce v místě vpichu Reakce v místě infuze, Zánět v místě infuze Indurace v místě infuze	Zimnice Pyrexie Edém ² Bolest ² Pálení v místě infuze Ekchymóza místa infuze		Flebitida v místě infuze Vezikuly v místě infuze Tvoření puchýřků ²
Psychiatrické poruchy		Deprese Úzkost	Abnormální myšlení		

¹ Závratě a pocení souvisejí se symptomatickou hypotenzí.

² Ve spojení s reakcemi v místě vpichu a v místě zavedení infuze.

³ Betablokátory jako léková třída mohou v některých situacích způsobit psoriázu nebo ji zhoršit.

⁴ Včetně bolesti střední skapulární čáry a kostochondritidy.

4.9 Předávkování

Vyskytly se případy masivního náhodného předávkování koncentrovanými roztoky přípravku Brevibloc 10mg/ml. Některá z těchto předávkování byla fatální, jiná měla za následek trvalou invaliditu. Nárazová dávka v rozmezí 625 mg - 2,5 g (12,5 - 50 mg/kg) je fatální.

Příznaky

V případě předávkování se mohou vyskytnout následující příznaky: těžká hypotenze, sinusová bradykardie, atrioventrikulární blokáda, srdeční insuficience, kardiogenní šok, zástava srdce, bronchospasmus, respirační insuficience, ztráta vědomí až kóma, křeče, nauzea, zvracení, hypoglykemie a hyperkalemie.

Léčba

Vzhledem ke krátkému poločasu vylučování přípravku Brevibloc 10 mg/ml (přibližně 9 minut) by mělo být prvním krokem v léčbě toxického účinku přerušeno podávání léku. Doba do vymizení příznaků po předávkování závisí na množství podaného přípravku Brevibloc 10mg/ml. Může to trvat více než 30 minut, jak je pozorováno po ukončení podání terapeutických dávek přípravku Brevibloc 10mg/ml. Může být nutné umělé dýchání. Na základě pozorovaných klinických účinků by měla být zvážena také následující obecná opatření:

Bradykardie: měl by být intravenózně podán atropin nebo jiný anticholinergní lék. Pokud nemůže být bradykardie dostatečně zvládnuta, může být potřebná kardiostimulace.

Bronchospasmus: nebulizací by mělo být podáno beta-2 sympatomimetikum. Pokud je to nedostatečné, lze uvažovat o intravenózním podání beta-2 sympatomimetika nebo aminofylinu.

Symptomatická hypotenze: intravenózně by měly být podány tekutiny a/nebo presorické látky.

Kardiovaskulární deprese nebo kardiogenní šok: měla by být podána diuretika nebo sympatomimetika. Dávka sympatomimetik (podle symptomů: dobutamin, dopamin, noradrenalin, isoprenalin atd.) závisí na terapeutickém účinku.

V případě, že je nutná další léčba, mohou být na základě klinické situace a úvahy ošetřujících zdravotníků podány následující léky:

- atropin;
- inotropní látky;
- ionty kalcia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: betablokátory, selektivní.

ATC kód: C07AB09

Přípravek Brevibloc 10mg/ml je beta-selektivní (kardioselektivní) blokátor adrenergických receptorů. V terapeutických dávkách nemá přípravek Brevibloc 10mg/ml žádnou významnou vnitřní sympatomimetickou aktivitu (ISA) ani aktivitu stabilizující membrány.

Esmolol-hydrochlorid, aktivní složka přípravku Brevibloc 10mg/ml, je chemicky příbuzný fenoxipropanolaminové třídě betablokátorů.

Na základě farmakologických vlastností má přípravek Brevibloc 10mg/ml rychlý nástup a velmi krátké trvání účinku, a dávka tedy může být rychle upravena.

Je-li použita správná nárazová dávka, mohou být hladiny v rovnovážném stavu dosaženy během 5 minut. Terapeutického účinku je však dosaženo dříve, než stabilní koncentrace v plazmě. Aby bylo dosaženo žádaného farmakologického účinku, může být rychlost infuze upravena.

Infuzní roztok Brevibloc 10mg/ml má známý hemodynamický a elektrofyziologický účinek betablokátorů:

- snížení srdeční klidové i zátěžové frekvence;
- snížení isoprenalinem způsobené zvýšení srdeční frekvence;
- prodloužení doby zotavení SA uzlu;
- zpomalení AV vedení;
- prodloužení AV intervalu při normálním sinusovém rytmu a během síňové stimulace bez zpomalení v Hisově svazku a Purkyňových vlákních;
- prodloužení doby PQ, vznik AV blokády II. stupně;
- prodloužení funkční refrakční doby síní a komor;
- negativně inotropní účinek se sníženou ejekční frakcí;
- pokles krevního tlaku.

Děti

Byla provedena nekontrolovaná studie farmakokinetiky/účinnosti s 26 dětskými pacienty ve věku od 2 do 16 let se supraventrikulární tachykardií (SVT). Byla podána nárazová dávka přípravku Brevibloc 10mg/ml 1 000 µg/kg a poté kontinuální infuze 300 µg/kg/minutu. SVT byla ukončena u 65 % pacientů během 5 minut po zahájení podání esmololu.

V randomizované ale nekontrolované srovnávací studii zkoumající dávkování byla účinnost stanovena u 116 pediatrických pacientů ve věku od 1 týdne do 7 let s hypertenzí po nápravě koarktace aorty. Pacientům byla podána počáteční infuze se 125 µg/kg, 250 µg/kg nebo 500 µg/kg a poté kontinuální infuze s dávkou 125 µg/kg/minutu, 250 µg/kg/minutu nebo 500 µg/kg/minutu. V hypotenzním účinku nebyl mezi 3 skupinami s odlišným dávkováním žádný významný rozdíl. Celkem 54 % pacientů k dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku vyžadovalo jiné léky než Brevibloc 10mg/ml. V tomto ohledu nebyl mezi skupinami s odlišným dávkováním patrný žádný rozdíl.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kinetika esmololu je u zdravých dospělých lineární, plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce. Pokud není podána nárazová dávka, pak jsou koncentrace v rovnovážném stavu u dávek od 50 do 300 µg/kg za minutu dosaženy během 30 minut.

Poločas distribuce esmolol-hydrochloridu je velmi krátký, kolem 2 minut. Distribuční objem je 3,4 l/kg.

Esmolol-hydrochlorid je metabolizován esterázami na kyselý metabolit (ASL-8123) a metanol. K tomu dochází hydrolýzou esterové skupiny esterázami v erythrocytech.

Metabolismus esmolol-hydrochloridu je nezávislý při dávkách mezi 50 a 300 µg/kg/minutu.

Esmolol-hydrochlorid je z 55 % vázán na proteiny lidské plazmy ve srovnání s kyselým metabolitem, který je vázán z 10 %.

Poločas vylučování po intravenózním podání je přibližně 9 minut.

Celková clearance je 285 ml/kg/minutu; je nezávislá na průtoku játry či kterýmkoli jiným orgánem. Esmolol-hydrochlorid je vylučován ledvinami částečně v nezměněné formě (méně než 2 % podaného množství), částečně jako

kyselý metabolit, který má slabou betablokující aktivitu (menší než 0,1 % esmololu). Kyselý metabolit je vylučován močí a má poločas asi 3,7 hodiny.

Děti

Byla provedena studie farmakokinetiky s 22 dětskými pacienty ve věku od 3 do 16 let. Byla podána nárazová dávka přípravku Brevibloc 10mg/ml 1 000 µg/kg a poté kontinuální infuze 300 µg/kg/minutu. Zjištěná střední celková tělesná clearance byla 119 ml/kg/minutu, střední distribuční objem byl 283 ml/kg a střední konečný poločas vylučování byl 6,9 minut, což ukazuje, že kinetika přípravku Brevibloc 10mg/ml u dětí je podobná kinetice u dospělých. Byla však pozorována velká interindividuální variabilita.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován teratogenní účinek. U králíků byl pozorován embryotoxický účinek (zvýšení resorpce fetu), který byl pravděpodobně způsobem přípravkem Brevibloc 10mg/ml. Tento účinek byl pozorován při dávkách 10krát vyšších, než je terapeutická dávka. Studie zkoumající účinek přípravku Brevibloc 10mg/ml na fertilitu a peri- a postnatální účinky nebyly provedeny. V několika testovacích systémech *in vitro* a *in vivo* bylo zjištěno, že přípravek Brevibloc 10mg/ml není mutagenní. Bezpečnost přípravku Brevibloc 10mg/ml nebyla zkoumána v dlouhodobých studiích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Trihydrát octanu sodného

Kyselina octová

Hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková pro úpravu pH

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k neexistujícím studiím zaměřených na inkompatibility se tento přípravek nesmí míchat s roztokem bikarbonátu sodného ani jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření je přípravek fyzikálně-chemicky stabilní 24 hodin při teplotě 2-8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8°C, pokud otevření neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého skla typu I (10ml) s brombutylovou pryžovou zátkou.
Velikost balení 3, 5, 10 a 20 lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Vyhněte se kontaktu se zásaditými roztoky. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje precipitáty a nezměnil zabarvení. Použit lze pouze čirý bezbarvý nebo lehce zabarvený roztok. Veškerý nepoužitelný roztok a obaly musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAXTER CZECH spol. s r.o.
Praha
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

77/477/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.9.2000/4.3.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.5.2011