

Brevibloc®
cloridrato de esmolol

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável
250 mg/mL e 10 mg/mL

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Brevibloc®****cloridrato de esmolol****APRESENTAÇÕES**

Brevibloc® 250 mg/mL: embalagem contendo 10 ampolas de 10 mL de solução injetável.

Brevibloc® 10 mg/mL: embalagem com 20 ou 25 frascos-ampola de 10 mL de solução injetável.

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:****Cada mL da solução injetável de 250 mg/mL contém:**

cloridrato de esmolol 250 mg

veículo q.s.p..... 1 mL

Excipientes: propilenoglicol, álcool etílico, ácido acético, acetato de sódio, hidróxido de sódio/ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada mL da solução injetável de 10 mg/mL contém:

cloridrato de esmolol 10 mg

veículo q.s.p..... 1 mL

Excipientes: acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio/ácido clorídrico e água para injetáveis

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?****1.1. Taquicardia Supraventricular ou Taquicardia Sinusal Não-Compensatória**

Este medicamento é indicado para o controle rápido da frequência ventricular em paciente com fibrilação atrial ou "flutter" atrial em circunstâncias pré-operatórias, pós-operatórias ou outras situações de emergência onde deseja-se um controle rápido com um agente de curta duração.

BREVIBLOC® é também indicado na taquicardia sinusal não-compensatória, na qual, a critério médico, a frequência cardíaca acelerada necessita de intervenção específica.

BREVIBLOC® é recomendado para uso a curto prazo.

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

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

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

BREVIBLOC® é um medicamento chamado betabloqueador porque impede ou reduz a ação da adrenalina produzida no organismo em situações de stress, dor e procedimentos cirúrgicos. A adrenalina quando age no coração e nos vasos sanguíneos do corpo faz a pressão arterial subir e acelera os batimentos cardíacos.

Este medicamento é utilizado para baixar a pressão arterial, diminuir os batimentos cardíacos e tratar alguns tipos de arritmias. Ele é administrado diretamente na veia ou através de uma bomba de infusão (aparelho que controla o tempo de infusão do medicamento) e apenas um médico pode indicar o seu uso e somente um profissional de saúde deve administrá-lo no paciente devido ao risco de queda abrupta da pressão arterial ou dos batimentos cardíacos quando administrado em doses elevadas ou em doses que não são toleradas pelo paciente.

Este medicamento apresenta ação rápida e duração curta além de permitir um ajuste controlado da dose ao ser administrado na veia, ou seja, a dose é ajustada de acordo com a resposta clínica que o paciente apresentar garantindo maior segurança de uso em casos de reações adversas. Por isso, o medicamento é administrado em hospitais para que o

profissional de saúde possa monitorar os sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca) e tratar uma situação de emergência caso ela ocorra.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado em pacientes com:

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

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Hipotensão

Pacientes tratados com esmolol podem apresentar hipotensão (pressão sistólica inferior a 90 mm Hg e/ou pressão diastólica inferior a 50 mm Hg), manifestada por sintomas como diaforese (transpiração excessiva) e tontura.

Estão em risco especial aqueles com comprometimento hemodinâmico ou que utilizam medicamentos que interagem entre si. Os pacientes devem ser monitorizados cuidadosamente, especialmente se a pressão arterial pré-tratamento estiver baixa.

Bradicardia

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

Se desenvolver bradicardia grave, o médico irá reduzir ou interromper o uso de esmolol.

Insuficiência Cardíaca

Beta-bloqueadores, como esmolol, podem causar depressão da contratilidade do miocárdio e precipitar insuficiência cardíaca e choque cardiogênico. Ao primeiro sinal ou sintoma de insuficiência cardíaca, o fármaco deve ser descontinuado e terapia de suporte deve ser instituída pelo médico.

Taquicardia e/ou Hipertensão Intra e Pós-operatória

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

Doenças Reativas das Vias Aéreas

Pacientes com doenças reativas das vias aéreas não devem, em geral, receber betabloqueadores.

Diabetes Mellitus e Hipoglicemia

BREVIBLOC® deve ser usado com cuidado em pacientes diabéticos que necessitem de um agente betabloqueador. Os betabloqueadores podem mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia, mas outras manifestações, tais como tontura e sudorese, podem não ser significativamente afetadas.

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

Reações no local da infusão

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

Uso em pacientes com Angina de Prinzmetal

Os betabloqueadores podem exacerbar os ataques de angina em pacientes com angina de Prinzmetal. Não utilizar betabloqueadores não-seletivos.

Uso em pacientes com feocromocitoma

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

Uso em pacientes hipovolêmicos

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

Uso em pacientes com doenças circulatórias periféricas

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

Descontinuação Abrupta de esmolol

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

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

Hipercalemia

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

Uso em pacientes com acidose metabólica e função renal prejudicada

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

Devido ao fato de o metabólito ácido do **BREVIBLOC**[®] ser primariamente excretado inalterado pelo rim, **BREVIBLOC**[®] deve ser administrado com precaução a pacientes com função renal prejudicada.

Uso em pacientes com hipertireoidismo

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

Uso em pacientes com risco de reações de hipersensibilidade

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

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

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. **BREVIBLOC®** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. Portanto, o seu médico deve ser informado se estiver grávida ou amamentando.

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

Trabalho de parto e parto

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

Lactação

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

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

Uso Pediátrico

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

Uso em idosos

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

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

Insuficiência hepática

Não são necessárias precauções especiais em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

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

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo à Fertilidade

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esmolol com outros medicamentos que podem diminuir a pressão arterial, reduzir a contratilidade do miocárdio ou interferir com a função do nódulo sinusal ou a propagação do impulso elétrico no miocárdio, podem potencializar os efeitos do **BREVIBLOC®** sobre a pressão arterial, contratilidade e propagação de impulso. Interações severas com tais medicamentos podem resultar, por exemplo, em hipotensão severa, insuficiência cardíaca, bradicardia severa, pausa sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular e/ou parada cardíaca. Além disso, com alguns medicamentos, o beta-bloqueio pode precipitar o aumento de efeitos de abstinência. **BREVIBLOC®** deve, portanto, ser usado somente após uma avaliação individual cuidadosa dos riscos e benefícios esperados em pacientes que recebem medicamentos que podem causar esses tipos de interações farmacodinâmicas, incluindo, entre outros:

Glicosídeos Digitálicos: quando a digoxina e **BREVIBLOC®** foram administradas concomitantemente, por via intravenosa, a voluntários normais, houve um aumento de 10-20% nos níveis sanguíneos de digoxina em alguns intervalos de tempo. A digoxina não afetou a farmacocinética do **BREVIBLOC®**. Tanto a digoxina como os beta-

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

Anticolinesterases: o efeito do **BREVIBLOC®** na duração do bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina foi estudado em pacientes submetidos à cirurgia. O início do bloqueio neuromuscular pela succinilcolina não foi afetado pelo **BREVIBLOC®**, mas a duração do bloqueio neuromuscular foi prolongada de 5 a 8 minutos.

Embora as interações observadas nesses estudos não pareçam de grande importância clínica, **BREVIBLOC®** deve ser cuidadosamente ajustado em pacientes que estão sendo concomitantemente tratados com succinilcolina.

BREVIBLOC® induziu o bloqueio neuromuscular e prolongou moderadamente a duração clínica e taxa de recuperação do mivacúrio.

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

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

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

Vasoconstritores e agentes inotrópicos positivos: **BREVIBLOC®** não deve ser usado para controlar a taquicardia supraventricular na presença de agentes que são vasoconstritores e inotrópicos, tais como dopamina, epinefrina e norepinefrina devido ao risco de bloqueio da contratilidade cardíaca quando a resistência vascular sistêmica é alta.

Fármacos depletors de catecolaminas (ex: reserpina): podem ter um efeito aditivo quando administradas com agentes betabloqueadores. Pacientes tratados concomitantemente com **BREVIBLOC®** e um depletor de catecolaminas devem, portanto, ser cuidadosamente observados quanto à evidência de hipotensão ou bradicardia acentuada, que pode resultar em vertigem, síncope ou hipotensão postural.

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

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

Pacientes com história de reação anafilática: enquanto tratados com betabloqueadores, os pacientes com história de reação anafilática grave a uma série de alergênicos podem ser mais reativos a testes repetidos, sejam acidentais, diagnósticos ou terapêuticos. Tais pacientes podem não responder às doses usuais de epinefrina usadas para o tratamento de reações alérgicas.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C, protegido da luz.

O congelamento não afeta adversamente o produto mas a exposição a temperaturas elevadas deve ser evitada.

O prazo de validade é de 24 meses para **BREVIBLOC®** ampola e frasco-ampola.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

BREVIBLOC® apresenta-se como uma solução límpida, incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

BREVIBLOC® 250 mg/mL – solução injetável

A AMPOLA DE 250 mg/mL NÃO DEVE SER INJETADA DIRETAMENTE POR VIA INTRAVENOSA. ESSA APRESENTAÇÃO É UMA FORMA CONCENTRADA DE UM FÁRMACO POTENTE QUE DEVE SER DILUÍDO ANTES DE SUA INFUSÃO. O **BREVIBLOC®** NÃO DEVE SER MISTURADO COM BICARBONATO DE SÓDIO. O **BREVIBLOC®** NÃO DEVE SER MISTURADO COM OUTROS FÁRMACOS ANTES DE SER DILUÍDO EM UM FLUIDO INTRAVENOSO ADEQUADO. (Ver seção Compatibilidade abaixo).

Diluição: Prepare assepticamente uma infusão de 10 mg/mL adicionando duas ampolas de 250 mg/mL a um recipiente de 500 mL, ou uma ampola de 250 mg/mL a um recipiente de 250 mL de uma solução intravenosa compatível relacionada abaixo. (Remova o excedente antes de diluir conforme adequado). Isso leva a uma concentração final de 10 mg/mL. A solução diluída é estável em temperatura ambiente por 24 horas.

Observação: Concentrações de **BREVIBLOC®** superiores a 10 mg/mL são mais prováveis de produzir irritação na infusão contínua (ver Precauções).

BREVIBLOC® tem sido, entretanto, bem tolerado quando administrado através de uma veia central.

BREVIBLOC® 10 mg/mL – solução injetável

Esta apresentação é pré-diluída para fornecer a concentração pronta para uso de 10 mg/mL, recomendada para administração intravenosa de **BREVIBLOC®**. Pode ser utilizada para administrar as infusões de dose de ataque apropriada de **BREVIBLOC®** por seringa manual enquanto a infusão de manutenção está sendo preparada.

Quando se usar um frasco de 100 mg, a dose de ataque de 0,5 mg/kg/min para um paciente de 70 kg seria de 3,5 mL.

Taquicardia Supraventricular e Taquicardia Sinusal Não-Compensatória

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

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

Tabela 1: Doses de esmolol

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

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

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

Infusões de manutenção podem ser continuadas por até 48 horas.

No caso de uma reação adversa, a dose de **BREVIBLOC®** deve ser reduzida ou descontinuada. Se houver uma reação no local da infusão, deve-se utilizar outro sítio de infusão, com os cuidados para impedir o extravasamento. O uso de agulhas tipo "butterfly" deve ser evitado.

Não foi relatado que a interrupção abrupta do **BREVIBLOC®** em pacientes produz efeitos de abstinência, o que pode ocorrer com a retirada abrupta de betabloqueadores após uso crônico em pacientes portadores de coronariopatias (DAC). Entretanto, ainda assim, é preciso tomar cuidado na descontinuação abrupta de infusões do **BREVIBLOC®** em pacientes coronariopatas.

Taquicardia e/ou Hipertensão Intra e Pós-operatória

Nas condições intra e pós-operatórias, nem sempre é aconselhável ajustar a dose de **BREVIBLOC®** lentamente para obter um efeito terapêutico. Portanto, são apresentadas duas opções de dose: dose para um controle imediato e um controle gradual, quando o médico tem tempo para realizar o ajuste.

1. Controle Imediato

Para tratamento da taquicardia e/ou hipertensão intra-operatória, administrar uma dose em bolus de 1 mg/kg durante 30 segundos seguida por uma infusão de 150 mcg/kg/min, se necessário. Ajustar a velocidade de infusão conforme necessário até manutenção da frequência cardíaca e/ou pressão arterial desejada.

2. Controle Gradual

Para tratamento de taquicardia e hipertensão pós-operatória, o esquema terapêutico é o mesmo que o usado na taquicardia supraventricular. Para iniciar o tratamento, administra-se uma infusão da dose de ataque de 500 mcg/kg/min de **BREVIBLOC®** por um minuto, seguida por uma infusão de manutenção de quatro minutos de 50 mcg/kg/min. Dependendo da resposta obtida, continuar a infusão de manutenção conforme tabela designada para taquicardia supraventricular acima.

Doses máximas recomendadas

- Para o **tratamento da taquicardia**, doses de infusão de manutenção mais altas do que 200 mcg/kg/min não são recomendadas; doses mais altas do que 200 mcg/kg/min fornecem um pequeno efeito adicional e uma taxa aumentada de eventos adversos.
- Para o **tratamento da hipertensão**, doses mais altas (250-300 mcg/kg/min) podem ser necessárias para um controle adequado da pressão arterial. A segurança de doses acima de 300 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/min) não foi estudada.

Transição de **BREVIBLOC®** para outros fármacos

Após atingir um controle adequado da frequência cardíaca e um estado clínico estável, pode-se efetuar a transição para agentes antiarrítmicos alternativos tais como propranolol, digoxina ou verapamil. Uma diretriz recomendada para tal transição é fornecida abaixo, mas o médico deve considerar cuidadosamente as instruções da bula do agente alternativo selecionado:

Agente Alternativo	Dose
cloridrato de propranolol	10-20 mg a cada 4-6 horas
digoxina	0,125- 0,5 mg a cada 6 horas (Via Oral ou Intravenosa)
verapamil	80 mg a cada 6 horas

A dose de **BREVIBLOC®** deve ser reduzida de acordo com os seguintes parâmetros:

1. Trinta minutos após a primeira dose do agente alternativo reduzir a taxa de infusão de **BREVIBLOC®** pela metade (50%).
2. Após a segunda dose de um agente alternativo, monitorizar a resposta do paciente e se for mantido um controle satisfatório na primeira hora, descontinuar o **BREVIBLOC®**.

O uso de infusões de **BREVIBLOC®** até 24 horas foi bem documentado, além disso, dados limitados de 24 - 48 horas (N=48) indicaram que **BREVIBLOC®** é bem tolerado até 48 horas.

Compatibilidade com os Fluidos Intravenosos Comumente Usados:

BREVIBLOC® foi testado quanto à compatibilidade com dez fluidos intravenosos comumente usados na concentração final de 10 mg de cloridrato de esmolol por mL. **BREVIBLOC®** mostrou-se compatível com as seguintes soluções, sendo estável em temperatura ambiente por 24 horas.

Injeção de dextrose (5%); Injeção de dextrose (5%) em ringer lactato; Injeção de dextrose (5%) em ringer; Injeção de dextrose (5%) em cloreto de sódio (0,45%); Injeção de dextrose (5%) em cloreto de sódio (0,9%); Injeção de ringer lactato; Injeção de cloreto de potássio (40 mEq/litro) em dextrose (5%); Injeção de cloreto de sódio (0,45%); Injeção de cloreto de sódio (0,9%).

BREVIBLOC® NÃO foi compatível com solução de bicarbonato de sódio (5%).

Observação: Produtos medicamentosos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alteração da cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente assim o permitirem.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião- dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

Os seguintes índices de reações adversas estão baseados no uso do **BREVIBLOC®** em ensaios clínicos envolvendo 369 pacientes com taquicardia supraventricular e mais de 600 pacientes intra e pós-operatórios envolvidos em ensaios clínicos.

A maioria dos eventos adversos observados nas situações de ensaios clínicos controlados foi de natureza leve e transitória. O evento adverso mais importante tem sido a hipotensão (ver PRECAUÇÕES). Têm sido relatados óbitos na experiência pós-comercialização durante patologias clínicas complexas nas quais **BREVIBLOC®** estava sendo usado, presumivelmente, apenas para controlar a frequência ventricular (ver PRECAUÇÕES/ Insuficiência Cardíaca).

Reação Muito comum (> 10%)

- Cardiovascular: Hipotensão sintomática (diaforese, tontura); Hipotensão Assintomática

Reação comum (> 1% e ≤ 10%)

- Cardiovascular: isquemia periférica
- Sistema Nervoso Central: tonturas; sonolência; confusão, cefaleia e agitação.
- Gastrointestinal: náuseas.
- Pele (Local da Injeção): reações no local da injeção, incluindo inflamação e endurecimento

Reação incomum (> 0,1% e ≤ 1%)

- Cardiovascular: palidez, ruborização, bradicardia (frequência cardíaca inferior a 50 batimentos por minuto), dor torácica, síncope, edema pulmonar e bloqueio cardíaco.
- Sistema Nervoso Central: fadiga, parestesia, astenia, depressão, pensamentos anormais, ansiedade, anorexia e delírio e convulsões.
- Respiratório: broncoespasmo, sibilos, dispneia, congestão nasal, ronco e crepitações.

- Gastrointestinal: vômitos, Dispepsia, obstipação, boca seca e desconforto abdominal.
- Pele (Local da Injeção): edema, eritema, descoloração da pele, queimação no local da infusão, tromboflebite e necrose de pele no local do extravasamento.
- Outros: retenção urinária, perturbação da fala e linguagem, distúrbios visuais, dor escapular mediai, calafrios, febre e alteração no paladar.

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

Reação Muito comum (> 10%)

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

Reação comum (> 1% e ≤ 10%):

- Neurológico: cefaleia.

Reação incomum (> 0,1% e ≤ 1%):

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

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

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

Experiência Pós-Comercialização

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

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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas de Superdose

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

É necessário o monitoramento contínuo do paciente.

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

Tratamento

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

Bradicardia

Administração intravenosa de atropina ou outro fármaco anticolinérgico.

Insuficiência Cardíaca

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

Hipotensão Sintomática

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

Broncoespasmo

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

Erros na diluição

Ocorreram raros casos de superdose acidental maciça de esmolol devido a erros na diluição. Algumas dessas superdoses foram fatais enquanto outras resultaram em desabilidade permanente. Essas doses bolus na faixa de 625 mg a 2,5 g (12,5-50 mg / kg) foram fatais. Os pacientes se recuperaram completamente de superdoses tão altas como 1,75 g administradas durante um minuto ou doses de 7,5 g administradas durante uma hora para cirurgia cardiovascular. Os pacientes que sobreviveram pareciam ser aqueles cuja circulação poderia ser controlada até que os efeitos de esmolol fossem resolvidos.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0227

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

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo - SP

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 – Indústria Brasileira

Indústria Brasileira

Marca registrada sob licença de Bristol Myers Squibb Company

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

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



RM_0227_02

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/01/2019.

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Conforme notícia disponibilizada no site desta Agência, em 10-Dez-2018 o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) nos casos de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas foi substituído pelo site VIGIMED, novo sistema de gerenciamento de registro, processamento e compartilhamento de eventos adversos de medicamentos e vacina. 9. Reações Adversas	VPS	Solução injetável
05/02/2019	0109100/19-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/05/2018	0440078/18-0	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	24/01/2019	Todos os itens foram alterados	VP	Solução injetável
30/10/2018	1042046/18-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2016	1723372/16-1	Alteração de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional	01/10/2018	III- Dizeres Legais	VP	Solução injetável
28/03/2017	0496251/17-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento	VP	Solução injetável

26/06/2014	0504250/14-0	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP	Solução injetável
------------	--------------	--	-------	-------	-------	-------	--	----	-------------------

BREVIBLOC® DILUÍDO
(cloridrato de esmolol)

Solução para Infusão
10 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Brevibloc® Diluído**
cloridrato de esmolol**APRESENTAÇÕES****Brevibloc® Diluído** 10 mg/mL - Caixa com 5 bolsas de 250 mL**USO INTRAVENOSO****USO ADULTO****USO RESTRITO A HOSPITAIS****COMPOSIÇÃO:****Brevibloc® Diluído de 250 mL (2500 mg/250 mL)****Cada mL de solução para infusão contém:**cloridrato de esmolol 10 mg
(equivalente a 8,9 mg de esmolol base)

veículo q.s.p. 1 mL

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

CONTEÚDO ELETROLÍTICO:Sódio (Na⁺).....121,53 mEq/LCloreto (Cl⁻).....131,09 mEq/LAcetato (C₂H₃O₂).....29,67 mEq/L

OSMOLARIDADE.....312 mOsm/L

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?****1.1. Taquicardia Supraventricular ou Taquicardia Sinusal Não-Compensatória****Brevibloc® Diluído (cloridrato de esmolol)** é indicado para o controle rápido da frequência ventricular em paciente com fibrilação atrial ou "flutter" atrial em circunstâncias pré-operatórias, pós-operatórias ou outras situações de emergência onde deseja-se um controle rápido com um agente de curta duração.**Brevibloc® Diluído** é também indicado na taquicardia sinusal não compensatória, na qual, a critério médico, a frequência cardíaca acelerada necessita de intervenção específica.**Brevibloc® Diluído** é recomendado para uso a curto prazo.**1.2. Taquicardia Intra-Operatória e Pós-Operatória e/ou Hipertensão****Brevibloc® Diluído** é indicado para o tratamento a curto prazo de taquicardia e hipertensão que ocorrem durante a indução e a intubação traqueal, durante a cirurgia, no despertar da anestesia e no pós-operatório, quando, a critério médico, essa intervenção específica é considerada indicada.O uso de **Brevibloc® Diluído** para prevenir tais eventos não é recomendado.**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?****Brevibloc® Diluído** (cloridrato de esmolol) é um medicamento chamado betabloqueador porque impede ou reduz a ação da adrenalina produzida no organismo em situações de stress, dor e procedimentos cirúrgicos. A adrenalina quando age no coração e nos vasos sanguíneos do corpo faz a pressão arterial subir e acelera os batimentos cardíacos.

Este medicamento é utilizado para baixar a pressão arterial, diminuir os batimentos cardíacos e tratar alguns tipos de arritmias. Ele é administrado diretamente na veia ou através de uma bomba de infusão (aparelho que controla o tempo de

infusão do medicamento) e apenas um médico pode indicar o seu uso e somente um profissional de saúde deve administrá-lo no paciente devido ao risco de queda abrupta da pressão arterial ou dos batimentos cardíacos quando administrado em doses elevadas ou em doses que não são toleradas pelo paciente.

Este medicamento apresenta ação rápida e duração curta além de permitir um ajuste controlado da dose ao ser administrado na veia, ou seja, a dose é ajustada de acordo com a resposta clínica que o paciente apresentar garantindo maior segurança de uso em casos de reações adversas. Por isso, o medicamento é administrado em hospitais para que o profissional de saúde possa monitorar os sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca) e tratar uma situação de emergência caso ela ocorra.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado em pacientes com:

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

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Hipotensão

Pacientes tratados com esmolol podem apresentar hipotensão (pressão sistólica inferior a 90 mm Hg e/ou pressão diastólica inferior a 50 mm Hg), manifestada por sintomas como diaforese (transpiração excessiva) e tontura.

Estão em risco especial aqueles com comprometimento hemodinâmico ou que utilizam medicamentos que interagem entre si. Os pacientes devem ser monitorizados cuidadosamente, especialmente se a pressão arterial pré-tratamento estiver baixa.

Bradicardia

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

Se desenvolver bradicardia grave, o médico irá reduzir ou interromper o uso de esmolol.

Insuficiência Cardíaca

Beta-bloqueadores, como esmolol, podem causar depressão da contratilidade do miocárdio e precipitar insuficiência cardíaca e choque cardiogênico. Ao primeiro sinal ou sintoma de insuficiência cardíaca, o fármaco deve ser descontinuado e terapia de suporte deve ser instituída pelo médico.

Taquicardia e/ou Hipertensão Intra e Pós-operatória

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

Doenças Reativas das Vias Aéreas

Pacientes com doenças reativas das vias aéreas não devem, em geral, receber betabloqueadores.

Diabetes Mellitus e Hipoglicemia

Brevibloc® Diluído deve ser usado com cuidado em pacientes diabéticos que necessitem de um agente betabloqueador. Os betabloqueadores podem mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia, mas outras manifestações, tais como tontura e sudorese, podem não ser significativamente afetadas.

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

Reações no local da infusão

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

Uso em pacientes com Angina de Prinzmetal

Os betabloqueadores podem exacerbar os ataques de angina em pacientes com angina de Prinzmetal. Não utilizar betabloqueadores não-seletivos.

Uso em pacientes com feocromocitoma

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

Uso em pacientes hipovolêmicos

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

Uso em pacientes com doenças circulatórias periféricas

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

Descontinuação Abrupta de esmolol

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

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

Hipercalemia

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

Uso em pacientes com acidose metabólica e função renal prejudicada

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

Devido ao fato de o metabólito ácido do cloridrato de esmolol ser primariamente excretado inalterado pelo rim, **Brevibloc® Diluído** deve ser administrado com precaução a pacientes com função renal prejudicada.

Uso em pacientes com hipertireoidismo

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

Uso em pacientes com risco de reações de hipersensibilidade

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

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

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. **Brevibloc® Diluído** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. Portanto, o seu médico deve ser informado se estiver grávida ou amamentando.

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

Trabalho de parto e parto

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

Lactação

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

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

Uso Pediátrico

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

Uso em idosos

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

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

Insuficiência hepática

Não são necessárias precauções especiais em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

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

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo à Fertilidade

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esmolol com outros medicamentos que podem diminuir a pressão arterial, reduzir a contratilidade do miocárdio ou interferir com a função do nódulo sinusal ou a propagação do impulso elétrico no miocárdio, podem potencializar os efeitos do cloridrato de esmolol sobre a pressão arterial, contratilidade e propagação de impulso. Interações severas com tais medicamentos podem resultar, por exemplo, em hipotensão severa, insuficiência cardíaca, bradicardia severa, pausa sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular e/ou parada cardíaca. Além disso, com alguns medicamentos, o beta-bloqueio pode precipitar o aumento de efeitos de abstinência. **Brevibloc® Diluído** deve, portanto, ser usado somente após uma avaliação individual cuidadosa dos riscos e benefícios esperados em pacientes que recebem medicamentos que podem causar esses tipos de interações farmacodinâmicas, incluindo, entre outros:

Glicosídeos Digitálicos: quando a digoxina e cloridrato de esmolol foram administradas concomitantemente, por via intravenosa, a voluntários normais, houve um aumento de 10-20% nos níveis sanguíneos de digoxina em alguns intervalos de tempo. A digoxina não afetou a farmacocinética do cloridrato de esmolol. Tanto a digoxina como os beta-bloqueadores diminuíram a condução atrioventricular e o débito cardíaco. O uso concomitante destes fármacos aumenta o risco de bradicardia.

Anticolinesterases: o efeito do cloridrato de esmolol na duração do bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina foi estudado em pacientes submetidos à cirurgia. O início do bloqueio neuromuscular pela succinilcolina não foi afetado pelo cloridrato de esmolol, mas a duração do bloqueio neuromuscular foi prolongada de 5 a 8 minutos.

Embora as interações observadas nesses estudos não pareçam de grande importância clínica, **Brevibloc® Diluído** deve ser cuidadosamente ajustado em pacientes que estão sendo concomitantemente tratados com succinilcolina.

O cloridrato de esmolol induziu o bloqueio neuromuscular e prolongou moderadamente a duração clínica e taxa de recuperação do mivacúrio.

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

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

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

Vasoconstritores e agentes inotrópicos positivos: **Brevibloc® Diluído** não deve ser usado para controlar a taquicardia supraventricular na presença de agentes que são vasoconstritores e inotrópicos, tais como dopamina, epinefrina e norepinefrina devido ao risco de bloqueio da contratilidade cardíaca quando a resistência vascular sistêmica é alta.

Fármacos depletors de catecolaminas (ex: reserpina): podem ter um efeito aditivo quando administradas com agentes betabloqueadores. Pacientes tratados concomitantemente com cloridrato de esmolol e um depletor de catecolaminas devem, portanto, ser cuidadosamente observados quanto à evidência de hipotensão ou bradicardia acentuada, que pode resultar em vertigem, síncope ou hipotensão postural.

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

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

Pacientes com história de reação anafilática: enquanto tratados com betabloqueadores, os pacientes com história de reação anafilática grave a uma série de alergênicos podem ser mais reativos a testes repetidos, sejam acidentais, diagnósticos ou terapêuticos. Tais pacientes podem não responder às doses usuais de epinefrina usadas para o tratamento de reações alérgicas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

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

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação

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

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

Características físicas e organolépticas:

Brevibloc® Diluído apresenta-se como uma solução límpida, de incolor a amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Brevibloc® Diluído - 10 mg/mL solução para infusão

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

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

PRECAUÇÃO

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

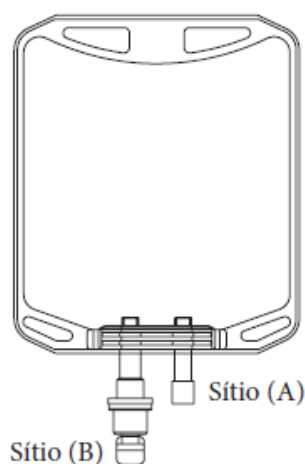
PARA ABRIR

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

Para abrir a embalagem:

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

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



Modo de uso:

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

Taquicardia Supraventricular e Taquicardia Sinusal Não-Compensatória

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

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

Tabela 1: Doses de esmolol

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

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

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

Infusões de manutenção podem ser continuadas por até 48 horas.

No caso de uma reação adversa, a dose de **Brevibloc® Diluído** deve ser reduzida ou descontinuada. Se houver uma reação no local da infusão, deve-se utilizar outro sítio de infusão, com os cuidados para impedir o extravasamento. O uso de agulhas tipo "butterfly" deve ser evitado.

Não foi relatado que a interrupção abrupta do **Brevibloc® Diluído** em pacientes produz efeitos de abstinência, o que pode ocorrer com a retirada abrupta de betabloqueadores após uso crônico em pacientes portadores de coronariopatias (DAC). Entretanto, ainda assim, é preciso tomar cuidado na descontinuação abrupta de infusões do **Brevibloc® Diluído** em pacientes coronariopatas.

Taquicardia e/ou Hipertensão Intra e Pós-operatória

Nas condições intra e pós-operatórias, nem sempre é aconselhável ajustar a dose de **Brevibloc® Diluído** lentamente para obter um efeito terapêutico. Portanto, são apresentadas duas opções de dose: dose para um controle imediato e um controle gradual, quando o médico tem tempo para realizar o ajuste.

1. Controle Imediato

Para tratamento da taquicardia e/ou hipertensão intra-operatória, administrar uma dose em bolus de 1 mg/kg durante 30 segundos seguida por uma infusão de 150 mcg/kg/min, se necessário. Ajustar a velocidade de infusão conforme necessário até manutenção da frequência cardíaca e/ou pressão arterial desejada.

2. Controle Gradual

Para tratamento de taquicardia e hipertensão pós-operatória, o esquema terapêutico é o mesmo que o usado na taquicardia supraventricular. Para iniciar o tratamento, administra-se uma infusão da dose de ataque de 500 mcg/kg/min de **Brevibloc® Diluído** por um minuto, seguida por uma infusão de manutenção de quatro minutos de 50 mcg/kg/min. Dependendo da resposta obtida, continuar a infusão de manutenção conforme tabela designada para taquicardia supraventricular acima.

Doses máximas recomendadas

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

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

Transição de **Brevibloc® Diluído** para outros fármacos

Após atingir um controle adequado da frequência cardíaca e um estado clínico estável, pode-se efetuar a transição para agentes antiarrítmicos alternativos tais como propranolol, digoxina ou verapamil. Uma diretriz recomendada para tal transição é fornecida abaixo, mas o médico deve considerar cuidadosamente as instruções da bula do agente alternativo selecionado:

Agente Alternativo	Dose
cloridrato de propranolol	10-20 mg a cada 4-6 horas
Digoxina	0,125- 0,5 mg a cada 6 horas (Via Oral ou Intravenosa)
Verapamil	80 mg a cada 6 horas

A dose de **Brevibloc® Diluído** deve ser reduzida de acordo com os seguintes parâmetros:

1. Trinta minutos após a primeira dose do agente alternativo reduzir a taxa de infusão de **Brevibloc® Diluído** pela metade (50%).
2. Após a segunda dose de um agente alternativo, monitorizar a resposta do paciente e se for mantido um controle satisfatório na primeira hora, descontinuar o **Brevibloc® Diluído**.

O uso de infusões de **Brevibloc® Diluído** até 24 horas foi bem documentado, além disso, dados limitados de 24 - 48 horas (N=48) indicaram que **Brevibloc® Diluído** é bem tolerado até 48 horas.

Observação: Produtos medicamentosos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alteração da cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente assim o permitirem.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião- dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

Os seguintes índices de reações adversas estão baseados no uso do cloridrato de esmolol em ensaios clínicos envolvendo 369 pacientes com taquicardia supraventricular e mais de 600 pacientes intra e pós-operatórios envolvidos em ensaios clínicos.

A maioria dos eventos adversos observados nas situações de ensaios clínicos controlados foi de natureza leve e transitória. O evento adverso mais importante tem sido a hipotensão (ver PRECAUÇÕES). Têm sido relatados óbitos na experiência pós-comercialização durante patologias clínicas complexas nas quais cloridrato de esmolol estava sendo usado, presumivelmente, apenas para controlar a frequência ventricular (ver PRECAUÇÕES/ Insuficiência Cardíaca).

Reação Muito comum ($> 10\%$)

- Cardiovascular: Hipotensão sintomática (diaforese, tontura); Hipotensão Assintomática

Reação comum ($> 1\%$ e $\leq 10\%$)

- Cardiovascular: isquemia periférica
- Sistema Nervoso Central: tonturas; sonolência; confusão, cefaleia e agitação.
- Gastrointestinal: náuseas.
- Pele (Local da Injeção): reações no local da injeção, incluindo inflamação e endurecimento

Reação incomum ($> 0,1\%$ e $\leq 1\%$)

- Cardiovascular: palidez, ruborização, bradicardia (frequência cardíaca inferior a 50 batimentos por minuto), dor torácica, síncope, edema pulmonar e bloqueio cardíaco.
- Sistema Nervoso Central: fadiga, parestesia, astenia, depressão, pensamentos anormais, ansiedade, anorexia e delírio e convulsões.
- Respiratório: broncoespasmo, sibilos, dispneia, congestão nasal, ronco e crepitações.
- Gastrointestinal: vômitos, Dispepsia, obstipação, boca seca e desconforto abdominal.
- Pele (Local da Injeção): edema, eritema, descoloração da pele, queimação no local da infusão, tromboflebite e necrose de pele no local do extravasamento.
- Outros: retenção urinária, perturbação da fala e linguagem, distúrbios visuais, dor escapular mediai, calafrios, febre e alteração no paladar.

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

Reação Muito comum ($> 10\%$)

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

Reação comum ($> 1\%$ e $\leq 10\%$):

- Neurológico: cefaleia.

Reação incomum ($> 0,1\%$ e $\leq 1\%$):

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

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

- Cardiovascular: exacerbação grave da angina, bradiarritmia (incluindo pausa sinusal, bloqueio cardíaco, bradicardia grave e parada cardíaca), parada cardíaca, espasmo da artéria coronária, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, hipertensão, infarto do miocárdio e arritmia ventricular.
- Endócrino/Metabólico: hipercalemia, crise tireotóxica.

- Renal: acidose tubular renal hipocalêmica.
- Outros: angioedema, reações de infusão, incluindo irritação e bolhas, quando associadas ao extravasamento.

Experiência Pós-Comercialização

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

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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas de Superdose

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

É necessário o monitoramento contínuo do paciente.

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

Tratamento

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

Bradicardia

Administração intravenosa de atropina ou outro fármaco anticolinérgico.

Insuficiência Cardíaca

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

Hipotensão Sintomática

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

Broncoespasmo

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

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Reg. MS N° 1.0298.0470

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N° 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Laboratório Sanobiol Ltda.

Avenida das Quaresmeiras, 451

Distrito Industrial - Pouso Alegre - MG

CNPJ: 21.561.931/0003-09

Indústria Brasileira

Marca registrada sob licença de Bristol Myers Squibb Company

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

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



RM_0470_01

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
05/11/2020	----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Ressubmissão da versão RM_0470_01 das bulas VPS e VP para fins de correção de arquivos enviados inadvertidamente no expediente 3878241/20-3.	VPS/VP	Caixa com 5 bolsas de 250 mL de solução para infusão
05/11/2020	3878241/20-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	Caixa com 5 bolsas de 250 mL
14/02/2019	0141496/19-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Inclusão Inicial de texto de bula	VPS	5 bolsas de 100 ou 250 mL de solução para infusão