

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Brevibloc 10 mg/ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Brevibloc 10 mg/ml, solution injectable, contient 10 mg de chlorhydrate d'esmolol par ml. Chaque flacon de 10 ml contient 100 mg de chlorhydrate d'esmolol.

Excipients: Ce médicament contient environ 1,22 mmol (soit 28 mg) de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

La solution possède un pH compris entre 4,5 et 5,5 et une osmolarité d'environ 300 mosmol/l.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Tachycardie supraventriculaire (hors cas de syndromes de pré-excitation) ou tachycardie sinusale non compensatoire

Brevibloc est indiqué pour le contrôle rapide du rythme ventriculaire chez les patients souffrant de fibrillation ou de flutter auriculaire en période peropératoire, postopératoire ou dans d'autres circonstances nécessitant un contrôle à court terme du rythme ventriculaire à l'aide d'un agent à courte durée d'action. Brevibloc est également indiqué pour la tachycardie sinusale non compensatoire dans les cas où le médecin estime que la fréquence cardiaque rapide du patient exige une intervention spécifique.

- Tachycardie et d'hypertension artérielle en période péri-opératoire

Brevibloc est indiquée dans le traitement de la tachycardie et de l'hypertension ayant lieu pendant l'induction de l'anesthésie et l'intubation trachéale, au cours de la chirurgie, au cours du réveil et de la période post-opératoire, lorsque le médecin considère qu'une telle intervention est indiquée.

Brevibloc n'est pas indiqué pour les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).
Brevibloc n'est pas conçu pour un traitement chronique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Brevibloc 10 mg/ml, solution injectable, est une solution 10 mg/ml prête à l'emploi, recommandée pour administration par voie intraveineuse. Cette forme de dosage est utilisée pour administrer la dose de charge ou de bolus appropriée de Brevibloc à l'aide d'une seringue à main.

TACHYARYTHMIE SUPRAVENTRICULAIRE (hors cas de syndrome de pré-excitation) OU TACHYCARDIE SINUSALE NON COMPENSATOIRE.

La posologie de Brevibloc en cas de tachyarythmie supraventriculaire doit être adaptée à chaque patient comme indiqué dans le schéma posologique suivant.

Schéma du lancement et de la poursuite du traitement

Une dose de charge de 500 microgrammes/kg/minute pendant 1 minute, SUIVIE d'une dose d'entretien de 50 microgrammes/kg/minute pendant 4 minutes.

Réponse

Poursuivre la perfusion à
50 microgrammes/kg/minute.

Absence de réponse adéquate dans les 5 minutes

Répéter la dose de 500 microgrammes/kg/minute pendant 1 minute.
Augmenter la dose d'entretien à 100 microgrammes/kg/minute pendant 4 minutes.

Réponse

Poursuivre la perfusion à
100 microgrammes/kg/minute.

Absence de réponse adéquate dans les 5 minutes

Répéter la dose de 500 microgrammes/kg/minute pendant 1 minute.
Augmenter la dose d'entretien à 150 microgrammes/kg/minute pendant 4 minutes.

Réponse

Poursuivre la perfusion
à 150 microgrammes/kg/minute

Absence de réponse adéquate

Répéter la dose de 500 microgrammes/kg/minute pendant 1 minute.
Augmenter la dose d'entretien à 200 microgrammes/kg/minute et poursuivre.

Dose de charge

L'ajustement de dose de charge peut être nécessaire en fonction de la réponse hémodynamique (fréquence cardiaque, pression artérielle).

Doses d'entretien

La dose d'entretien efficace pour un dosage continu et progressif est comprise entre 50 à 200 microgrammes/kg/minute. Des doses de 25 microgrammes/kg/minute peuvent être utilisées.

L'ajustement des doses d'entretien peut être nécessaire en fonction de la réponse hémodynamique souhaitée.

L'administration de doses supérieures à 200 microgrammes/kg/minute peut provoquer une diminution de la fréquence cardiaque, et une augmentation des effets indésirables.

Le volume et la quantité de BREVIBLOC à administrer selon le poids du patient et les doses d'entretien sont définis au tableau 1.

La dose de charge et les doses d'entretien de Brevibloc à administrer en fonction du poids du patient sont présentées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : volume de Brevibloc 10 mg/ml requis pour une DOSE INITIALE DOSE DE CHARGE de 500 microgrammes/kg/minute

	Poids du patient (kg)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Volume (ml)	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6

Tableau 2 : volume de Brevibloc 10 mg/ml requis pour fournir des DOSES D'ENTRETIEN à des débits de perfusion compris entre 12,5 et 300 microgrammes/kg/minute

Poids du patient (kg)	Débit dose de perfusion						
	12.5 µg/kg/min	25 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	300 µg/kg/min
	Quantité à administrer par heure pour atteindre le débit dose (ml/h)						
40	3 ml/h	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	36 ml/h	48 ml/h	72 ml/h
50	3.75 ml/h	7.5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	45 ml/h	60 ml/h	90 ml/h
60	4.5 ml/h	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	54 ml/h	72 ml/h	108 ml/h
70	5.25 ml/h	10.5 ml/h	21 ml/h	42 ml/h	63 ml/h	84 ml/h	126 ml/h
80	6 ml/h	12 ml/h	24 ml/h	48 ml/h	72 ml/h	96 ml/h	144 ml/h
90	6.75 ml/h	13.5 ml/h	27 ml/h	54 ml/h	81 ml/h	108 ml/h	162 ml/h
100	7.5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	60 ml/h	90 ml/h	120 ml/h	180 ml/h
110	8.25 ml/h	16.5 ml/h	33 ml/h	66 ml/h	99 ml/h	132 ml/h	198 ml/h
120	9 ml/h	18 ml/h	36 ml/h	72 ml/h	108 ml/h	144 ml/h	216 ml/h

1 ml de Brevibloc correspond à 10 mg d'esmolol.

A l'approche de la fréquence cardiaque désirée ou du seuil critique de sécurité (p.ex. baisse de la pression artérielle), **ELIMINER** la dose de charge et **réduire** la dose **incrémentielle** d'entretien, de 50 microgrammes/kg/minute à 25 microgrammes/kg/minute ou moins. Au besoin, l'intervalle entre les paliers de titration peut passer de 5 à 10 minutes.

TACHYCARDIE ET HYPERTENSION EN PÉRIODE PEROPÉRAtoire

Pour la tachycardie et l'hypertension en période peropératoire, les posologies peuvent varier comme suit :

Pour le traitement intraopératoire, pendant l'anesthésie, quand un contrôle immédiat est nécessaire: **injection d'un bolus** de 80 mg en 15 à 30 secondes, suivie d'une perfusion de 150 microgrammes/kg/minute. Titrer la vitesse de perfusion au besoin jusqu'à 300 microgrammes/kg/minute. Le volume de perfusion requis selon le poids du patient est indiqué au tableau 2.

Lors du réveil anesthésique :

Une perfusion de 500 microgrammes/kg/minute est administrée pendant 4 minutes, suivie d'une perfusion de 300 microgrammes/kg/minute. Le volume de perfusion requis selon le poids du patient est indiqué au tableau 2.

En période postopératoire, lorsque l'on dispose du temps nécessaire pour la titration :

Une dose de charge de 500 microgrammes/kg/minute est administrée pendant 1 minute avant chaque palier de titration pour une action rapide. Utiliser des paliers de titration de 50, 100, 150, 200, 250 et

300 microgrammes/kg/minute perfusés sur 4 minutes, jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique désiré. Le volume de perfusion requis selon le poids du patient est indiqué au tableau 2.

Doses maximales recommandées :

Pour le traitement de l'hypertension, des doses d'entretien plus élevées (250-300 microgrammes/ kg/ minute) peuvent être nécessaires. A noter que, la tolérance de doses supérieures à 300 microgrammes/ kg/ minutes n'a fait l'objet d'aucune étude.

Effets potentiels à prendre en compte pour la posologie de Brevibloc

En cas de réaction indésirable, la posologie de Brevibloc peut être réduite ou son administration interrompue. Les réactions indésirables pharmacologiques devraient disparaître dans les 30 minutes.

En cas de réaction locale au site de perfusion, il convient d'utiliser un autre site de perfusion et de veiller à éviter l'extravasation.

L'administration de Brevibloc sur une période supérieure à 24 heures n'a pas fait l'objet d'une évaluation approfondie. Les durées de perfusion supérieures à 24 heures ne doivent être utilisées qu'avec prudence.

Il est conseillé d'arrêter la perfusion progressivement en raison du risque de tachycardie et de rebond hypertensif. Les effets rebonds ne pouvant être exclus, à l'instar de tous les bêta-bloquants, il convient de faire preuve de prudence en cas d'arrêt brusque de l'administration de Brevibloc chez des patients coronariens.

Remplacement de Brevibloc par d'autres médicaments

Dès que la fréquence cardiaque souhaitée et qu'un état clinique stable sont atteints chez le patient, l'utilisation d'autres médicaments est possible (p.ex. antiarythmiques ou inhibiteurs calciques).

Réduction de la posologie

Lorsque Brevibloc doit être remplacé par d'autres médicaments, le médecin doit consulter attentivement les instructions sur l'étiquetage du produit choisi et réduire la posologie de Brevibloc comme suit:

- Dans la première heure suivant l'administration de la première dose de l'autre médicament, réduire de moitié (50 %) la vitesse de perfusion de Brevibloc.
- Après l'administration de la deuxième dose de l'autre médicament, surveiller la réponse obtenue chez le patient. Si la fréquence cardiaque est maintenue constante pendant la première heure, arrêter la perfusion de Brevibloc.

Informations posologiques supplémentaires

A l'approche de l'effet thérapeutique désiré ou du seuil critique de sécurité (p.ex. baisse de la pression artérielle), éliminer la dose de charge et réduire la perfusion incrémentielle de 12,5 à 25 microgrammes/kg/minute. Au besoin, l'intervalle entre les paliers de titration peut également passer de 5 à 10 minutes.

Le traitement de Brevibloc doit être interrompu lorsque la fréquence cardiaque ou la pression artérielle approche rapidement ou dépasse une limite de sécurité, puis reprise sans perfusion d'une dose inférieure de charge dès que la fréquence cardiaque ou la pression artérielle est revenue à un niveau acceptable.

Populations particulières

Personnes âgées

Les personnes âgées doivent être traitées avec prudence, en commençant avec des doses inférieures.

Aucune étude spéciale n'a été réalisée sur les personnes âgées. Néanmoins, l'analyse de données recueillies sur 252 patients de plus de 65 ans n'a mis en évidence aucune modification des effets pharmacodynamiques en comparaison avec les patients de moins de 65 ans.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de Brevibloc par perfusion, en raison de l'élimination rénale du métabolite acide inchangé de Brevibloc. L'élimination du métabolite acide est considérablement réduite chez les patients atteints de pathologies rénales en stade terminal, la demi-vie d'élimination étant décuplée par rapport à la normale et les concentrations plasmatiques étant considérablement accrues.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Aucune précaution spéciale n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique car les estérases érythrocytaires jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de Brevibloc.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Brevibloc chez les enfants âgés jusqu'à 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, Brevibloc n'est pas indiqué pour un usage pédiatrique (voir rubrique 4.1). Les données actuellement disponibles sont décrites aux sections 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou autres bêta-bloquants (une sensibilité croisée entre bêta-bloquants est possible);
- bradycardie sinusale sévère (moins de 50 battements par minute);
- maladie du sinus; troubles graves de la conduction AV (sans stimulateur cardiaque); blocs AV du second et troisième degré;
- choc cardiogénique;
- hypotension sévère;
- insuffisance cardiaque décompensée;
- Administration intraveineuse concomitante ou récente du vérapamil. Brevibloc ne doit pas être administré dans les 48 heures suivant l'arrêt du vérapamil (voir rubrique 4.5);
- phéochromocytome non traité;
- hypertension pulmonaire;
- crise d'asthme aiguë;
- acidose métabolique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Mises en garde**

Tous les patients traités par Brevibloc devront avoir un enregistrement continu de la pression artérielle et de l'ECG.

Brevibloc doit être utilisé avec prudence pour le contrôle de la réponse ventriculaire chez les patients souffrant d'arythmie supraventriculaire en cas d'altération hémodynamique ou d'administration concomitante d'autres médicaments réduisant toutes les fonctions suivantes ou certaines d'entre elles:

résistance périphérique, remplissage myocardique, contractilité myocardique ou propagation de l'impulsion électrique dans le myocarde. Malgré la rapidité du début et de l'arrêt des effets de Brevibloc, des réactions graves peuvent survenir, notamment une perte de conscience, un choc cardiogénique, un arrêt cardiaque. Plusieurs cas de décès ont été signalés dans des états cliniques complexes où Brevibloc était censé être utilisé pour contrôler le rythme ventriculaire.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé est l'hypotension, qui est liée à la posologie mais peut apparaître à n'importe quelle dose. Elle peut être grave. En cas d'épisode hypotensif, la perfusion sera ralentie et, si nécessaire, interrompue. L'hypotension est généralement rapidement réversible (disparaît généralement dans les 30 minutes suivant l'arrêt de l'administration de Brevibloc). Dans certains cas, une intervention supplémentaire peut s'avérer nécessaire pour rétablir la tension artérielle. Chez les patients ayant une pression artérielle systolique basse, une prudence particulière est de mise lors de l'ajustement de la posologie et pendant la perfusion d'entretien.

Des cas de bradycardie, y compris de bradycardie grave, et d'arrêt cardiaque ont été signalés lors de l'utilisation de Brevibloc. Il convient de faire preuve d'une prudence particulière lors de l'administration de Brevibloc chez des patients présentant un rythme cardiaque lent avant le traitement et de s'assurer que ses avantages potentiels sont supérieurs aux risques encourus.

Brevibloc est contre-indiqué chez les patients déjà atteints de bradycardie sinusale grave (voir rubrique 4.3). Si la fréquence cardiaque devient inférieure à 50-55 battements par minute au repos et si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être réduite ou l'administration interrompue.

Une stimulation sympathique est nécessaire pour soutenir la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive et un bêta-blocage risque de réduire davantage la contractilité myocardique et d'aggraver l'insuffisance cardiaque. Une dépression continue du myocarde par des bêta-bloquants pendant une certaine période de temps peut parfois entraîner une insuffisance cardiaque.

La prudence est de mise lorsque Brevibloc est utilisé chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Au premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, il faut interrompre le traitement de Brevibloc. Bien que l'interruption du traitement puisse être suffisante en raison de la courte demi-vie d'élimination de Brevibloc, un traitement spécifique peut également être envisagé (voir rubrique 4.9). Brevibloc est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée (voir rubrique 4.3).

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré ou d'autres troubles de la conduction cardiaque (voir rubrique 4.3).

Brevibloc doit être utilisé avec prudence et uniquement après un pré-traitement à l'aide d'alpha-bloquants chez des patients atteints de phéochromocytome (voir rubrique 4.3).

La prudence est de mise lorsque Brevibloc est utilisé pour traiter l'hypertension résultant d'une hypothermie induite.

Les patients atteints d'une maladie bronchospastique ne doivent généralement pas recevoir de bêta-bloquants. En raison de sa titrabilité et de sa sélectivité bêta-1 relative, Brevibloc doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie bronchospastique. Néanmoins, la sélectivité bêta-1 n'étant pas absolue, Brevibloc doit être titré avec prudence pour obtenir la plus faible dose efficace possible. En présence d'un bronchospasme, la perfusion doit être interrompue immédiatement et un agoniste bêta-2 doit être administré au besoin.

Si le patient utilise déjà un stimulateur du récepteur bêta-2, il peut être nécessaire de réévaluer sa posologie.

Brevibloc doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de respiration sifflante ou d'asthme.

Précautions

Brevibloc doit être utilisé avec prudence chez les diabétiques et en cas d'hypoglycémie avérée ou soupçonnée. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes annonciateurs d'une hypoglycémie tels que la tachycardie. Cependant, la sensation vertigineuse et les sueurs ne sont pas nécessairement affectés. L'administration concomitante de bêta-bloquants et d'agents antidiabétiques peut accroître les effets de ces derniers (baisse de la glycémie) (voir rubrique 4.5).

Des réactions au niveau du site de perfusion ont été signalées lors de l'utilisation de Brevibloc 10 mg/ml et 20 mg/ml, notamment irritation et inflammation au site de perfusion, ainsi que des réactions plus graves telles que thrombophlébite, nécrose et vésication, en particulier en cas d'association avec une extravasation (voir rubrique 4.8). Il convient d'éviter les perfusions dans de petites veines ou à l'aide d'un cathéter Butterfly. En cas de réaction locale au site de perfusion, il convient d'utiliser un autre site de perfusion.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises d'angor chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal en raison de la vasoconstriction de l'artère coronaire provoquée par les récepteurs alpha non inhibés. Les bêta-bloquants non sélectifs sont à proscrire chez ces patients et les bêta-1 bloquants sélectifs ne doivent être utilisés qu'avec la plus grande prudence.

Chez les patients hypovolémiques, Brevibloc peut atténuer la tachycardie réflexe et augmenter le risque de collapsus circulatoire. Brevibloc doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Chez les patients atteints de troubles circulatoires périphériques (syndrome ou maladie de Raynaud, claudication intermittente), les bêta-bloquants doivent être utilisés avec une grande prudence car ils peuvent aggraver ces troubles.

Certains bêtabloquants, notamment ceux administrés par intraveineuse, y compris le Brevibloc, ont été associés à des augmentations du taux de potassium sérique et une hyperkaliémie. Le risque est accru chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale et les patients hémodialysés.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter la sensibilité aux allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques. Il est possible que des patients sous bêta-bloquants ne répondent pas aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes (voir rubrique 4.5).

Les bêta-bloquants ont été associés au développement de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes et à l'aggravation du psoriasis. Chez les patients présentant des antécédents familiaux ou personnels de psoriasis, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'après un examen attentif des avantages potentiels et des risques.

Les bêta-bloquants, tels que le propranolol et le métoprolol, peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (tels que la tachycardie). L'interruption soudaine d'un traitement par bêta-bloquants chez des patients à risque ou présentant une suspicion de thyrotoxicose peut précipiter une crise thyroïdienne aiguë. Ces patients doivent donc faire l'objet d'un suivi attentif.

Ce médicament contient environ 1,22 mmol (soit 28 mg) de sodium par flacon. Vous devez en tenir compte chez les patients qui suivent un régime de sodium contrôlé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Faites toujours preuve de prudence lors de l'administration concomitante de Brevibloc avec d'autres agents antihypertenseurs ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension ou une bradycardie : les effets de Brevibloc peuvent être accentués ou les effets indésirables d'hypotension ou de bradycardie peuvent être exacerbés.

Les antagonistes du calcium tels que le vérapamil et, dans une moindre mesure, le diltiazem exercent une influence négative sur la contractilité et la conduction AV. Ces médicaments ne doivent pas être administrés de manière concomitante aux patients souffrant de troubles de la conduction et Brevibloc ne doit pas être perfusé dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement par vérapamil (voir rubrique 4.3).

Les antagonistes du calcium tels que les dérivés de dihydropyridine (p.ex. nifédipine) peuvent augmenter le risque d'hypotension. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par un antagoniste du calcium, un traitement par des bêta-bloquants peut entraîner une défaillance cardiaque. Une titration attentive de Brevibloc et une surveillance hémodynamique appropriée sont recommandées.

L'administration concomitante de Brevibloc et d'antiarythmiques de classe I (p.ex. disopyramide, quinidine) et d'amiodarone peut avoir un effet de potentialisation sur le temps de conduction auriculaire et induire un effet inotrope négatif.

L'administration concomitante de Brevibloc et d'insuline ou d'antidiabétiques par voie orale peut intensifier l'effet de réduction de la glycémie (en particulier les bêta-bloquants non sélectifs). Le blocage bêta-adrénergique peut empêcher l'apparition de signes d'hypoglycémie (tachycardie), mais d'autres manifestations telles que la sensation vertigineuse et les sueurs ne sont pas nécessairement affectées.

Anesthésiques: Dans les situations où le statut volumique du patient est incertain ou en cas d'administration concomitante d'antihypertenseurs, une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension sont possibles. La poursuite du bêta-blocage réduit le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient est traité par un bêta-bloquant en plus de Brevibloc. Les effets hypotenseurs des anesthésiques par inhalation peuvent être accentués en présence de Brevibloc. La posologie de l'un de ces agents peut être modifiée au besoin pour maintenir les propriétés hémodynamiques désirées.

L'association de Brevibloc à des agents ganglioplégiques peut accroître l'effet hypotenseur.

Les AINS peuvent réduire l'effet hypotenseur des bêta-bloquants.

Il convient d'être particulièrement prudent en cas d'association de la floctafénine ou de l'amisulpride avec des bêta-bloquants.

L'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques (tels que l'imipramine et l'amitriptyline), de barbituriques ou de phénothiazines (tels que la chlorpromazine), ainsi que d'autres agents antipsychotiques (tels que la clozapine) peut augmenter l'effet hypotenseur. La posologie de Brevibloc doit être ajustée à la baisse pour éviter une hypotension accidentelle.

Lors d'un traitement par bêta-bloquants, les patients à risque de réactions anaphylactiques peuvent être plus réactifs à l'exposition (accidentelle, diagnostique ou thérapeutique) aux allergènes. Il est possible que des patients sous bêta-bloquants ne répondent pas aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4).

Les effets de Brevibloc peuvent être contrecarrés par des médicaments sympathomimétiques agissant comme agonistes bêta-adrénergiques en administration concomitante. La dose de l'un de ces agents peut devoir être ajustée en fonction de la réponse du patient, à moins que l'on envisage l'utilisation d'autres agents thérapeutiques.

Les agents de déplétion de la catécholamine, p.ex. la réserpine, peuvent avoir un effet additif en association avec des bêta-bloquants. Les patients traités simultanément par Brevibloc et un agent de déplétion de la catécholamine doivent donc être attentivement surveillés pour détecter tout signe d'hypotension ou de bradycardie marquée, pouvant entraîner des vertiges, une syncope ou une hypotension orthostatique.

La combinaison de bêtabloquants et de moxonidine ou d'agonistes alpha-2 (tels que la clonidine) augmente le risque d'une hypertension de rebond à l'arrêt du traitement. Si la clonidine ou la moxonidine est utilisée en

combinaison avec un bêtabloquant et que les deux traitements doivent être interrompus, le bêtabloquant doit être interrompu en premier et la clonidine ou la moxonidine quelques jours après.

L'utilisation de bêta-bloquants avec des dérivés d'ergot peut entraîner une vasoconstriction périphérique et une hypertension graves.

Les données d'une étude d'interaction entre Brevibloc et la warfarine ont démontré que leur administration concomitante n'altérait pas les concentrations plasmatiques de warfarine. Les concentrations de Brevibloc présentaient toutefois une augmentation équivoque en cas d'association avec la warfarine.

En cas d'administration intraveineuse concomitante de digoxine et de Brevibloc chez des volontaires normaux, une hausse de 10 % à 20 % de la concentration sanguine de digoxine a été constatée à certains moments. L'association de glucosides digitaliques et de Brevibloc peut augmenter la durée de conduction AV. La digoxine n'affectait pas les propriétés pharmacocinétiques de Brevibloc.

Lors de l'étude de l'interaction entre la morphine par voie intraveineuse et Brevibloc chez des sujets normaux, aucun effet sur la concentration sanguine de morphine n'a été constaté. La concentration sanguine de Brevibloc à l'état d'équilibre était augmentée de 46 % en présence de morphine, mais aucun autre paramètre pharmacocinétique n'était modifié.

L'effet de Brevibloc sur la durée du blocage neuromusculaire induit par le chlorure de suxaméthonium ou par le mivacurium a été étudié chez les patients en chirurgie. Le déclenchement du blocage neuromusculaire par le chlorure de suxaméthonium n'a pas été affecté par Brevibloc, mais sa durée a été prolongée (de 5 à 8 minutes). Brevibloc a prolongé modérément la durée clinique (18,6 %) et l'index de récupération (6,7 %) du mivacurium.

Bien que les interactions observées dans des études sur la warfarine, la digoxine, la morphine, le chlorure de suxaméthonium ou le mivacurium ne présentent pas une importance clinique majeure, Brevibloc doit être titré avec prudence chez les patients traités simultanément par warfarine, digoxine, morphine, chlorure de suxaméthonium ou mivacurium.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du chlorhydrate d'esmolol chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le chlorhydrate d'esmolol n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Sur base de l'action pharmacologique, en fin de grossesse, les effets indésirables pour le fœtus et le nouveau-né (en particulier hypoglycémie, hypotension et bradycardie) doivent être pris en compte.

Si le traitement par Brevibloc est considéré comme nécessaire, la circulation utéro-placentaire et la croissance fœtale doivent être surveillées. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Allaitement

Le chlorhydrate d'esmolol ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

On ne sait pas si le chlorhydrate d'esmolol/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets de l'esmolol sur la fécondité chez l'être humain.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

En cas d'effets indésirables, la posologie de Brevibloc peut être réduite ou son administration interrompue.

La plupart des effets indésirables observés ont été légers et transitoires. Le principal a été l'hypotension.

Les effets indésirables suivants sont classés en fonction des classes de systèmes d'organes de la base de données MedDRA et de leur fréquence.

Note: La fréquence de la survenance des effets indésirables est classée comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie			hyperkaliémie, acidose métabolique
Affections psychiatriques		dépression, anxiété	pensées anormales		
Affections du système nerveux		sensation vertigineuse ¹ , somnolence, mal de tête, paresthésie, troubles de l'attention, état de confusion, agitation	syncope, convulsions, troubles de la parole		
Affections oculaires			troubles de la vision		
Affections cardiaques			bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, hausse de la pression artérielle pulmonaire, défaillance cardiaque, extrasystoles ventriculaires, rythme nodale, angine de poitrine	arrêt sinusal, asystole	rythme idioventriculaire accéléré, artériospasme coronaire, arrêt cardiaque
Affections vasculaires	hypotension		ischémie périphérique, pâleur, bouffée congestive	thrombo-phlébite ²	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			œdème pulmonaire, dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, congestion nasale, rhonchus, râles		

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales		nausées, vomissements	dysgueusie, dyspepsie, constipation, bouche sèche, douleur abdominale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	diaphorèse ¹		décoloration de la peau ² , érythème ²	nécrose cutanée (due à l'extra-vasation) ²	psoriasis ³ , angioœdème, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques			douleur musculo-squelettique ⁴		
Affections du rein et des voies urinaires			rétenion urinaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		asthénie, fatigue, réaction au site d'injection, réaction au site de perfusion, inflammation au site de perfusion, induration au site de perfusion	frissons, fièvre, œdème ² , douleur ² , brûlure au site de perfusion, ecchymose au site de perfusion		phlébite au niveau du site de perfusion, vésicules au site de perfusion, vésication ²

¹ Les étourdissements et la diaphorèse sont associés à une hypotension symptomatique.

² En association avec des réactions au site d'injection et de perfusion.

³ Les médicaments de la classe des bêta-bloquants peuvent parfois déclencher ou aggraver le psoriasis.

⁴ Y compris douleur mi-scapulaire et chondrite costale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Des cas de surdosages accidentels massifs ont été signalés avec des solutions concentrées de Brevibloc. Certains de ces surdosages ont été fatals, d'autres ayant entraîné une invalidité permanente. Des doses de charge comprises entre 625 mg et 2,5 g (12,5 à 50 mg/kg) ont été fatales.

Symptômes

En cas de surdosage, les symptômes suivants peuvent apparaître: hypotension grave, bradycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, arrêt cardiaque, bronchospasme, insuffisance respiratoire, perte de connaissance allant jusqu'au coma, convulsions, nausées, vomissements, hypoglycémie et hyperkaliémie.

Traitement

En raison de la courte demi-vie d'élimination de Brevibloc (environ 9 minutes), l'interruption de l'administration du médicament doit constituer la première étape du traitement de la toxicité. Le temps nécessaire à la disparition des symptômes après un surdosage dépendra de la quantité de Brevibloc administrée. Ce délai peut être supérieur aux 30 minutes constatées lors de l'interruption du traitement par Brevibloc à des doses thérapeutiques. Une respiration artificielle peut être nécessaire. En fonction des effets cliniques observés, les mesures générales suivantes doivent également être envisagées:

Bradycardie: administration intraveineuse d'atropine ou d'un autre agent anticholinergique. Si le traitement de la bradycardie n'est pas suffisant, un stimulateur cardiaque peut s'avérer nécessaire.

Bronchospasme: nébulisation de bêta-2-sympathomimétiques. Si cela est insuffisant, l'administration intraveineuse de bêta-2-sympathomimétiques ou d'aminophylline peut être envisagée.

Hypotension symptomatique: administration intraveineuse de fluides et/ou de vasopresseurs.

Dépression cardiovasculaire ou choc cardiaque: Des diurétiques ou sympathomimétiques peuvent être administrés. La dose de sympathomimétiques (en fonction des symptômes: dobutamine, dopamine, noradrénaline, isoprénaline, etc.) dépend de l'effet thérapeutique.

Si un traitement supplémentaire est nécessaire, les agents suivants peuvent être administrés par voie intraveineuse en fonction de la situation clinique et du jugement du médecin traitant:

- atropine;
- agents inotropes;
- ions calcium.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: bêta-bloquants sélectifs.

Code ATC: C07AB09.

Brevibloc est un bêta-bloquant sélectif (cardiosélectif) inhibant les récepteurs bêta adrénergiques. A doses thérapeutiques, Brevibloc est dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) significative et d'effet stabilisant de membrane.

Le chlorhydrate d'esmolol, la substance active de Brevibloc, est chimiquement lié à la classe des phénoxypropanolamines des bêta-bloquants.

Ses propriétés pharmacologiques confèrent à Brevibloc rapidité d'action, courte durée d'action et adaptabilité rapide de la dose.

Après une dose de charge appropriée, les concentrations sanguines à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 minutes. Néanmoins, l'effet thérapeutique est atteint avant la stabilisation de la concentration plasmatique. La vitesse de perfusion peut alors être ajustée en fonction de l'effet pharmacologique désiré.

Brevibloc présente les effets hémodynamiques et électrophysiologiques connus des bêta-bloquants:

- réduction de la fréquence cardiaque au repos et en activité;
- réduction de l'accélération de la fréquence cardiaque causée par l'isoprénaline;
- accroissement du temps de récupération du nœud SA;
- délai dans la conduction AV;
- prolongation de l'intervalle AV avec un rythme sinusal normal et pendant la stimulation auriculaire sans délai dans les tissus His-Purkinje;
- prolongation de l'intervalle PQ, induction d'un bloc AV du second degré;
- prolongation de la période réfractaire fonctionnelle des oreillettes et des ventricules;
- effet inotrope négatif avec réduction de la fraction d'éjection;
- baisse de la pression artérielle.

Enfants

Une étude pharmacocinétique/d'efficacité non contrôlée a été menée sur 26 patients pédiatriques âgés de 2 à 16 ans et atteints de tachycardie supraventriculaire. Une dose de charge de 1000 microgrammes/kg de Brevibloc a été administrée, suivie d'une perfusion continue de 300 microgrammes/kg/minute. La tachycardie supraventriculaire a disparu chez 65 % des patients dans les 5 minutes suivant le début du traitement par esmolol.

Dans une étude posologique randomisée mais non contrôlée, l'efficacité a été évaluée chez 116 patients pédiatriques âgés de 1 semaine à 7 ans et atteints d'hypertension après résection d'une coarctation de l'aorte. Les patients ont reçu une perfusion initiale de 125 microgrammes/kg, 250 microgrammes/kg ou 500 microgrammes/kg, suivie d'une perfusion continue de 125 microgrammes/kg/minute, 250 microgrammes/kg/minute ou 500 microgrammes/kg/minute, respectivement. Aucune différence significative de l'effet hypotenseur n'a été constatée entre les trois groupes posologiques. Dans l'ensemble, 54 % des patients a nécessité un traitement autre que Brevibloc pour obtenir un contrôle satisfaisant de la pression artérielle. Aucune différence n'a été constatée à cet égard entre les différents groupes posologiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La cinétique de l'esmolol est linéaire chez l'adulte sain, la concentration plasmatique étant proportionnelle à la dose. En l'absence de dose de charge, des concentrations sanguines à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 30 minutes avec des doses de 50 à 300 microgrammes/kg par minute.

Distribution

La demi-vie de distribution du chlorhydrate d'esmolol est très rapide (environ 2 minutes).

Le volume de distribution est de 3,4 l/kg.

Le chlorhydrate d'esmolol est lié à 55 % aux protéines plasmatiques humaines, contre 10 % seulement pour le métabolite acide.

Biotransformation

Le métabolisme du chlorhydrate d'esmolol est indépendant de la dose dans l'intervalle posologique de 50 à 300 microgrammes/kg/minute.

Le chlorhydrate d'esmolol est métabolisé par des estérases en un métabolite acide (ASL-8123) et en méthanol, par une hydrolyse du groupe ester par des estérases érythrocytaires.

Élimination

La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse est d'environ 9 minutes.

La clairance totale est de 285 ml/kg/minute, indépendamment du débit sanguin hépatique ou dans tout autre organe. Le chlorhydrate d'esmolol est excrété par les reins, partiellement sous forme inchangée (moins de

2 % de la quantité administrée), partiellement sous forme d'un métabolite acide à faible activité bêta-bloquante (moins de 0,1 % d'esmolol). Le métabolite acide est excrété dans les urines et possède une demi-vie d'environ 3,7 heures.

Enfants

Une étude pharmacocinétique a été menée sur 22 patients pédiatriques âgés de 3 à 16 ans. Une dose de charge de 1000 microgrammes/kg de Brevibloc a été administrée, suivie d'une perfusion continue de 300 microgrammes/kg/minute. La clairance corporelle totale moyenne observée était de 119 ml/kg/minute, le volume de distribution moyen de 283 ml/kg et la demi-vie d'élimination terminale moyenne de 6,9 minutes, indiquant une cinétique similaire de Brevibloc chez l'enfant et chez l'adulte. Une forte variabilité a toutefois été observée d'un sujet à l'autre.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études sur l'animal. Chez le lapin, un effet embryotoxique a été constaté (augmentation de la résorption du fœtus), probablement causé par Brevibloc. Cet effet a été observé à des doses au moins 10 fois supérieures à la dose thérapeutique. L'effet de Brevibloc sur la fertilité et ses effets périnataux et postnataux n'ont pas été étudiés. Brevibloc s'est avéré non mutagène dans plusieurs tests in vitro et in vivo. La sécurité de Brevibloc n'a pas été étudiée à long terme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- acétate de sodium;
- acide acétique glacial;
- chlorure de sodium;
- hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH;
- eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni des solutions de bicarbonate de sodium.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Le produit dans un suremballage ouvert a une stabilité physico-chimique pendant 24 heures à 2°C à 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après ouverture du suremballage et avant utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à 2°C à 8°C, sauf si le suremballage a été ouvert dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation de la solution, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de couleur ambre (type I) de 10 ml avec bouchon en caoutchouc de butyl brome.
Conditionnements: 3, 5, 10 et 20 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon est réservée à usage unique. Eviter le contact avec les alcalins. Effectuer une inspection visuelle de la solution pour détecter la présence de particules et de décoloration avant utilisation. N'utiliser que si la solution est limpide et incolore ou légèrement colorée. Toute solution non utilisée et tout emballage doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE379251

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 12/10/2010

Date du dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2018

Approbation : 04/2025

BAXTER et Brevibloc sont des marques de Baxter International Inc.