

Guyancourt le 30 septembre 2026

Ref n° : 2026009JT

Importation du médicament Esmolol Hydrochloride injection, for intravenous use destiné initialement aux États-Unis

A l'attention des pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur,

En accord avec l'ANSM, dans le cadre de la tension d'approvisionnement du médicament **BREVIBLOC 100 mg/10 ml, solution injectable en flacon** (boîte de 5 flacons), le laboratoire BAXTER SAS met à disposition, à titre exceptionnel et transitoire, la spécialité **Esmolol Hydrochloride injection, for intravenous use** destinée aux Etats-Unis.

Cette spécialité importée vient pallier provisoirement la tension d'approvisionnement de la spécialité française BREVIBLOC 100 mg/10 ml, solution injectable en flacon.

ATTENTION : la spécialité importée est conditionnée avec des articles de conditionnement en anglais et ne fait pas l'objet d'un contre étiquetage en français.

Pour prévenir un risque d'erreurs médicamenteuses, vous trouverez ci-dessous des informations sur la spécialité importée.

Chaque boîte sera accompagnée de ce courrier et du RCP de BREVIBLOC 100 mg/10 ml, solution injectable en flacon en français.

Nous vous demandons de les mettre IMPÉRATIVEMENT à la disposition des professionnels de santé qui vont administrer ce médicament aux patients.

	<u>Médicament français</u>	<u>Médicament importé des Etats-Unis</u>
Dénomination commerciale	BREVIBLOC 100 mg/10 ml, solution injectable en flacon	Esmolol Hydrochloride injection, for intravenous use
Dénomination Commune Internationale (DCI)	Chlorhydrate d'esmolol	Chlorhydrate d'esmolol
Dosage et forme pharmaceutique	100 mg/10 ml, solution injectable en flacon	100 mg/10 ml, solution injectable en flacon
Nombre d'unités par conditionnement	5 flacons	25 flacons
Modalités de conservation	A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière Après ouverture du suremballage, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2° C et 8° C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après ouverture du suremballage et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2° C et 8° C."	A conserver à une température de 25°C. Une conservation à des écarts de températures compris entre 15°C et 30°C est permise. [cf. température ambiante contrôlée selon la pharmacopée américaine USP] Ne pas congeler. Eviter l'exposition à une chaleur excessive.
Aspect	Solution limpide, incolore à jaune pâle.	Solution limpide, incolore à jaune pâle.
Code CIP	34009 556 611 4 6	34009 551 162 9 5

Nous souhaitons vous rappeler que, selon l'AMM France, les indications autorisées sont les suivantes :

- **Tachycardie supraventriculaire (hors cas de syndromes de pré-excitation).**

BREVIBLOC est indiqué en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire ; ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.

Bréviploc est également indiqué en cas de tachycardie sinusale non compensatoire, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.

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

BREVIBLOC est indiquée dans le traitement à court terme de la tachycardie et de l'hypertension ayant lieu pendant l'induction 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.

Bréviploc n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

Selon l'AMM France, les contre-indications à respecter sont les suivantes :

- Hypersensibilité au chlorhydrate d'esmolol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP (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 auriculo-ventriculaire (sans stimulateur cardiaque), blocs auriculo-ventriculaires du second et troisième degré
- Choc cardiogénique ;
- Hypotension sévère ;
- Insuffisance cardiaque décompensée ;
- Administration intraveineuse concomitante ou récente de vérapamil. BREVIBLOC ne doit pas être administré dans les 48 heures suivant l'arrêt du vérapamil (voir rubrique 4.5 du RCP) ;
- Phéochromocytome non traité ;
- Hypertension pulmonaire ;
- Crise d'asthme aiguë ;
- Acidose métabolique.

Contraception, fertilité, grossesse :

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** et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Sur la base de l'action pharmacologique, en fin de grossesse, les effets indésirables pour le fœtus et les nouveau-nés (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 du fœtus 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/ les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

Fertilité

Aucune étude n'a été publiée sur les effets de l'esmolol sur la fertilité.

Nous vous informons que le laboratoire BAXTER SAS assure la responsabilité des lots importés de ce médicament, notamment en matière d'information médicale de pharmacovigilance et des réclamations qualité.

Contact avec le laboratoire :

le service information médicale de Baxter France reste à votre disposition par email : medinfo_france@baxter.com.

Baxter est joignable pour toute urgence médicale au numéro suivant : 01 81 79 38 35

Nous vous rappelons que tout effet indésirable ou erreur médicamenteuse suspecté (e) doit être signalé (e) au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou directement via le site de déclaration des effets indésirables : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> en précisant le nom et le numéro de lot du produit.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

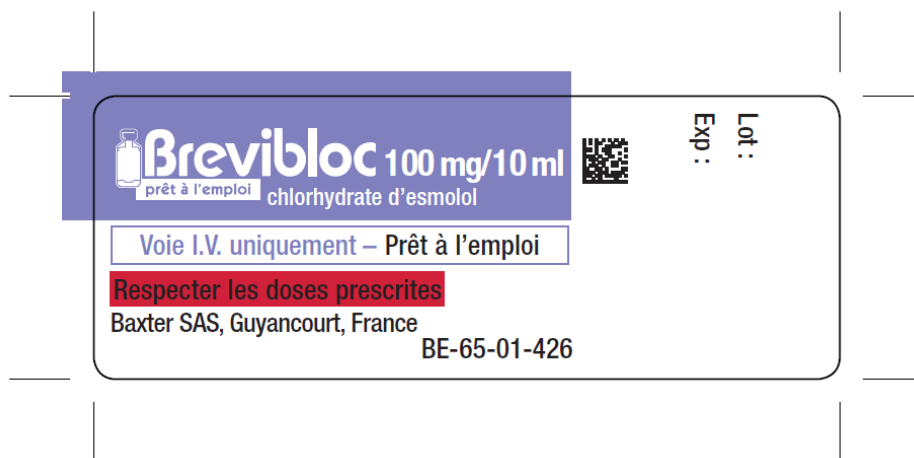
Signature: 

Electronically signed by: Sandrine Dubois
Reason: I approve this document
Date: Sep 30, 2026 17:27:36 GMT+2

Email: sandrine_dubois@baxter.com

Sandrine DUBOIS
Pharmacien Responsable

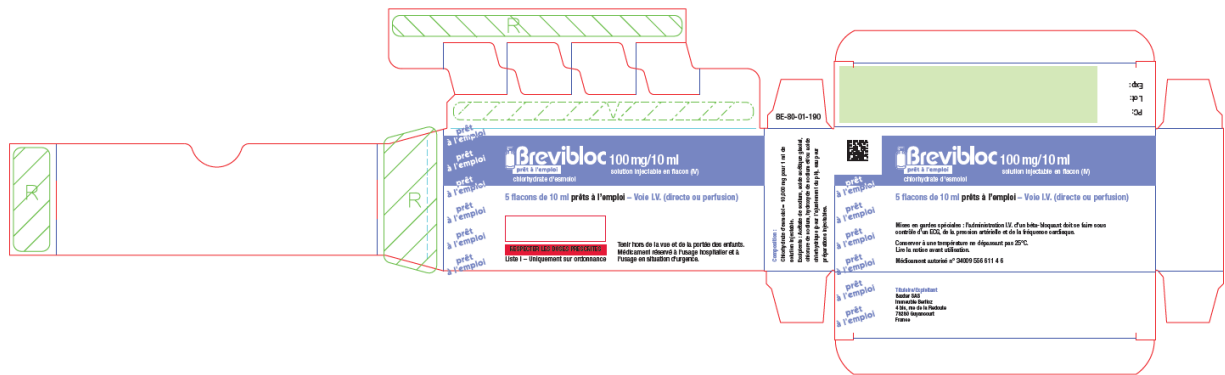
Spécialité française (conditionnement primaire)



Spécialité importée (conditionnement primaire)



Spécialité française (conditionnement secondaire)



Spécialité importée (conditionnement secondaire)

NDC 10019-120-01

Esmolol Hydrochloride Injection

100 mg/10 mL Rx only
(10 mg/mL)

25 x 10 mL Ready-to-use Vials
FOR INTRAVENOUS USE

Single Dose Vials.
Iso-Osmotic

Contains no preservatives - discard unused portion.

Baxter
Manufactured for Baxter Healthcare Corporation
Deerfield, IL 60015 USA 460-812-01

Each mL contains: 10 mg Esmolol Hydrochloride, USP and 5.9 mg Sodium Chloride, USP in Water for Injection, USP. Buffered with Sodium Acetate Trihydrate, USP and Glacial Acetic Acid, USP. Sodium Hydroxide and/or Hydrochloric Acid added to adjust pH to 5.0 (range 4.5-5.5).

Store at 25°C (77°F). Excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F). [See USP Controlled Room Temperature.] Avoid contact with alkalis. Do not use if discolored or if a precipitate is present.

See package insert for complete information on dosage and administration.

For Product Inquiry 1.800.ANA.DRUG (1-800-262-3784)
07-04-73-109

EXP: _____ LOT: _____



3 10019 12001 0

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BREVIBLOC 100 mg/ 10ml, solution injectable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'esmolol 10 mg

Pour 1 ml de solution injectable.

Un flacon de 10 ml contient 100 mg de chlorhydrate d'esmolol.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en flacon.

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

pH = 4,5 à 5,5

Osmolarité ≈ 300 mosm/l.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- **Tachycardie supraventriculaire (hors cas de syndromes de pré-excitation).**

BREVIBLOC est indiqué en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire ; ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.

BREVIBLOC est également indiqué en cas de tachycardie sinusale non compensatoire, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.

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

BREVIBLOC est indiquée dans le traitement à court terme de la tachycardie et de l'hypertension ayant lieu pendant l'induction 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 une utilisation chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

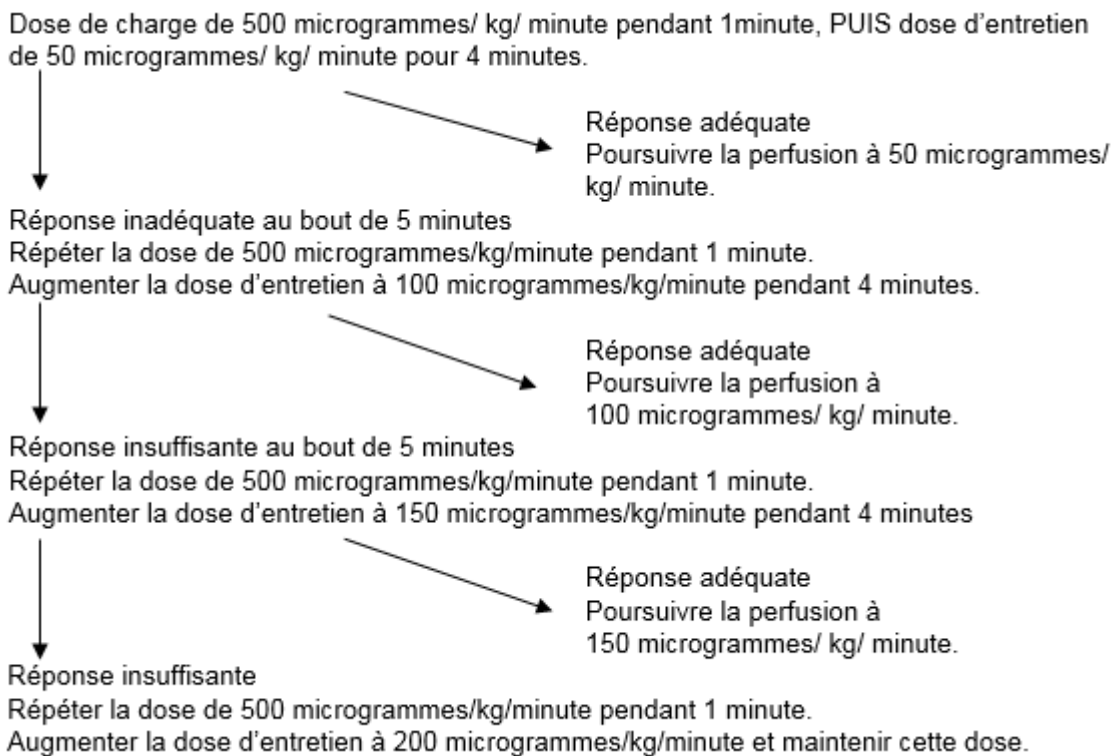
BREVIBLOC 100 mg/ 10 ml, présenté en flacon de 10 ml est une solution injectable prête à l'emploi recommandée pour administration par voie intraveineuse(IV) dont la concentration est de 10 mg/ml.

Cette forme pharmaceutique est utilisée pour administrer la dose de charge ou le bolus approprié de BREVIBLOC à l'aide d'une seringue.

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

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

Schéma posologique pour l'initiation et l'entretien du traitement



Dose de charge :

BREVIBLOC est administré par perfusion intraveineuse continue, avec ou sans dose de charge.

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

Pour une concentration de 10 mg/ml, une dose de charge de 500 microgrammes/ kg perfusée pendant 1 minute correspond à 3, 5 ml pour un patient de 70 kg.

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 ventriculaire 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.

Tableau 1 : Tableau de posologie pour l'administration de doses de charge et d'entretien

Poids du patient (kg)	Volume et quantité d'esmolol requis pour une DOSE INITIALE DE CHARGE de 500 microgrammes/kg en 1 minute		Volume et quantité d'esmolol requis pour différentes DOSES D'ENTRETIEN à des débits de perfusion compris entre 25 et 300 microgrammes/kg/minute (volume en ml par minute)					
	Volume (ml)	Quantité (mg)	DEBIT					
			25 µg/kg/min	50 µg/kg/min	100 µg/kg/min	150 µg/kg/min	200 µg/kg/min	300 µg/kg/min
			QUANTITE A ADMINISTRER PAR MINUTE					
40	2	20	0,1 ml/min	0,2 ml/min	0,4 ml/min	0,6 ml/min	0,8 ml/min	1,2 ml/min
50	2,5	25	0,125 ml/min	0,25 ml/min	0,5 ml/min	0,75 ml/min	1 ml/min	1,5 ml/min
60	3	30	0,15 ml/min	0,3 ml/min	0,6 ml/min	0,9 ml/min	1,2 ml/min	1,8 ml/min
70	3,5	35	0,175 ml/min	0,35 ml/min	0,7 ml/min	1,05 ml/min	1,4 ml/min	2,1 ml/min
80	4	40	0,2 ml/min	0,4 ml/min	0,8 ml/min	1,2 ml/min	1,6 ml/min	2,4 ml/min
90	4,5	45	0,225 ml/min	0,45 ml/min	0,9 ml/min	1,35 ml/min	1,8 ml/min	2,7 ml/min
100	5	50	0,25 ml/min	0,5 ml/min	1 ml/min	1,5 ml/min	2 ml/min	3 ml/min
110	5,5	55	0,275 ml/min	0,55 ml/min	1,1 ml/min	1,65 ml/min	2,2 ml/min	3,3 ml/min
120	6	60	0,3 ml/min	0,6 ml/min	1,2 ml/min	1,8 ml/min	2,4 ml/min	3,6 ml/min

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

Dès que la fréquence cardiaque souhaitée ou le seuil de tolérance (ex. : pression artérielle diminuée) est atteint, supprimer la dose de charge suivante et diminuer la dose d'entretien de 50 microgrammes/kg/min à 25 µg/kg/min voire moins. Si nécessaire, augmenter, le temps entre les paliers d'ajustement de la dose en passant de 5 à 10 minutes.

NB: Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé pour des doses d'entretien dépassant 200 microgrammes/kg/min. De plus, la tolérance des doses supérieures à 300 microgrammes/kg/min n'a fait l'objet d'aucune étude.

TACHYCARDIE ET HYPERTENSION EN PERIODE PERI-OPERATOIRE

Pour les tachycardies et l'hypertension artérielle en période péri-opératoire, les schémas posologiques peuvent varier comme suit :

Pour un traitement intra-opératoire, pendant l'anesthésie, quand un contrôle immédiat est nécessaire :

- Injection IV d'une dose de charge sous forme d'un bolus de 80 mg en 15 à 30 secondes, suivie d'une perfusion de 150 microgrammes/kg/mn, qui peut être augmentée jusqu'à 300 microgrammes/kg/mn. Voir le tableau 1 pour le volume à perfuser en fonction du poids des patients.

Lors du réveil anesthésique

- Perfusion d'une dose de 500 microgrammes/kg/mn pendant 4 minutes suivie d'une perfusion à la dose de 300 microgrammes/kg/mn. Voir le tableau 1 pour le volume à perfuser en fonction du poids du patient.

En période post-opératoire, quand une augmentation progressive de la posologie est possible :

- Injection I.V. d'une dose de charge de 500 microgrammes/kg/mn en 1 minute au début de chaque palier afin d'obtenir une action rapide, puis utiliser une dose d'entretien progressive de 50, 100, 150, 200, 250 et 300 microgrammes/kg/min pendant 4 minutes jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique recherché. Voir le tableau 1 pour le volume à perfuser en fonction du poids du patient.

Doses maximales recommandées :

- Pour le traitement de la tachycardie, les doses d'entretien supérieures à 200 microgrammes/ kg/ minute ne sont pas recommandées ; l'administration de doses supérieures à 200 microgrammes / kg/ minute peut provoquer une diminution de la fréquence cardiaque, et une augmentation des effets indésirables.
- 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 connaître durant l'ajustement posologique de BREVIBLOC

En cas de survenue d'un effet indésirable, la posologie de BREVIBLOC peut être réduite ou son administration interrompue. Les effets pharmacologiques indésirables devraient disparaître dans un délai de 30 minutes.

En cas de réaction locale au niveau du 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 doivent être utilisées avec précaution.

Il est conseillé d'arrêter la perfusion progressivement en raison du risque de rebond de la tachycardie et de l'hypertension. Les effets rebonds ne pouvant être exclus, comme avec 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, le relais par d'autres médicaments (ex. antiarythmiques ou inhibiteurs calciques) peut être envisagé.

Réduction de la posologie :

Lorsque BREVIBLOC doit être remplacé par d'autres médicaments, le médecin devra attentivement se référer aux 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 %) le débit de perfusion de Brévibloc.
- 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 Brévibloc.

Informations supplémentaires sur la posologie :

Dès que l'effet thérapeutique souhaité ou le seuil critique de sécurité est atteint (ex. baisse de la pression artérielle), ne plus faire de dose de charge et réduire la perfusion par incréments à 12,5 -25 microgrammes/kg/minute.

Si besoin, l'intervalle entre les paliers peut également être augmenté de 5 à 10 minutes.

Le traitement par BREVIBLOC doit être interrompu lorsque la fréquence cardiaque ou la pression artérielle approchent rapidement ou dépassent une limite de sécurité, puis repris sans dose de charge à une dose inférieure dès que la fréquence cardiaque ou la pression artérielle sont revenues à un niveau acceptable.

Populations particulières

Sujets âgés :

Les sujets âgés doivent être traités avec précaution, en débutant avec une posologie plus faible.

Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement chez le sujet âgé. Néanmoins, l'analyse des données recueillies chez 252 patients de plus de 65 ans n'a pas mis en évidence de modification des effets pharmacodynamiques en comparaison avec des patients de moins de 65 ans.

Patients souffrant d'insuffisance rénale :

Chez les insuffisants rénaux, il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'administration de Bréviploc par perfusion, en raison de l'élimination rénale du métabolite acide inchangé de Bréviploc. L'élimination du métabolite acide est considérablement réduite chez les patients atteints de maladie rénale en stade terminal, la demi-vie d'élimination étant décuplée par rapport à la normale et les concentrations plasmatiques étant considérablement augmentées.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique, aucune précaution particulière n'est nécessaire en raison du rôle majeur joué par les estérases plasmatiques dans le métabolisme de Bréviploc.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BREVIBLOC chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au chlorhydrate d'esmolol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (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 auriculo-ventriculaire (sans stimulateur cardiaque), blocs auriculo-ventriculaires du second et troisième degré
- Choc cardiogénique ;
- Hypotension sévère ;
- Insuffisance cardiaque décompensée ;
- Administration intraveineuse concomitante ou récente de 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 spéciales

Une surveillance constante de la pression artérielle et de l'ECG est recommandée chez tous les patients traités avec BREVIBLOC.

BREVIBLOC doit être utilisé avec prudence pour le contrôle de la réponse ventriculaire chez les patients souffrant d'arythmies supraventriculaires en cas d'instabilité 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 rapportés chez des patients aux situations cliniques complexes pour lesquels BREVIBLOC avait été utilisé pour contrôler la fréquence 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, le débit de la perfusion devra être ralenti et, si nécessaire, interrompu. L'hypotension est généralement rapidement réversible.

L'hypotension disparaît généralement dans les 30 minutes suivant l'arrêt de l'administration de BREVIBLOC. Dans certains cas, d'autres mesures peuvent être nécessaires. Chez les patients ayant une pression artérielle systolique basse, une attention particulière sera portée pendant 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 observés 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 maintenir la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive. L'action des bêta-bloquants 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.

BREVIBLOC doit être utilisé avec prudence chez des patients souffrants d'insuffisance cardiaque. Au premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, il conviendra d'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). 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'une insuffisance cardiaque décompensée (voir rubrique 4.3).

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants doivent uniquement 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).

BREVIBLOC doit être utilisé avec prudence chez les patients traités pour une hypertension (lorsque la hausse de la pression artérielle est essentiellement due à une vasoconstriction associée à une hypothermie).

Les patients atteints d'une maladie bronchospastique ne doivent généralement pas recevoir de bêta-bloquants. En raison de sa sélectivité bêta-1 relative et de la possibilité d'adaptation de la posologie, BREVIBLOC devra être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladies bronchospastiques. Néanmoins, la sélectivité bêta-1 n'étant pas absolue, la dose de BREVIBLOC doit être ajustée 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 si nécessaire.

Chez un patient déjà traité par un bêta-2 agoniste, il peut être nécessaire d'en revoir la dose.

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

Précautions d'emploi

BREVIBLOC devra être utilisé avec prudence chez les diabétiques et en cas d'hypoglycémie avérée ou soupçonnée. Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes annonciateurs d'une hypoglycémie tels qu'une tachycardie. Cependant les vertiges et les sueurs ne sont pas significativement perturbés.

L'administration concomitante de bêta-bloquants et d'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 observées 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). Des perfusions dans des petites veines ou avec des aiguilles à ailettes doivent être évitées. En cas de réaction cutanée au niveau du site de perfusion, un autre site d'injection sera utilisé.

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 d'hypotension. 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.

Les bêta-bloquants, en particulier ceux administrés par voie intraveineuse, y compris BREVIBLOC, ont été associés à une augmentation du taux de potassium sérique et à une hyperkaliémie. Ce risque est augmenté chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une atteinte de la fonction rénale ou chez des patients sous hémodialyse.

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 une évaluation attentive 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.

L'administration concomitante de bêta-bloquants avec des antagonistes alpha-2 tels que la clonidine, la guanfacine ou la moxonidine augmente le risque de rebond hypertensif de sevrage.

Si un traitement antihypertenseur doit être interrompu ou abandonné pendant l'utilisation d'un bêta-bloquant, ce dernier doit toujours être le premier médicament interrompu et l'arrêt du traitement doit être progressif.

Il convient de toujours faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de BREVIBLOC avec 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 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.

L'effet de BREVIBLOC sur la durée du blocage neuromusculaire induit par le chlorure de suxaméthonium et par le mivacurium a été étudié chez les patients en chirurgie. BREVIBLOC n'a pas affecté le délai d'action 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 prolonge modérément la durée d'action (18.6%) et l'indice de récupération (6.7%) du mivacurium.

L'administration concomitante de digoxine et de BREVIBLOC entraîne à certains moments une hausse de 10 % à 20 % de la concentration sanguine en digoxine. La digoxine n'affectait pas les propriétés pharmacocinétiques de BREVIBLOC.

Bien que les interactions observées ne semblent pas avoir une grande importance clinique, BREVIBLOC devrait être dosé avec prudence chez les patients traités simultanément avec la digoxine.

Ce médicament contient environ 1,22 mmol (ou 28 mg) de sodium par flacon. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Il convient de toujours faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de BREVIBLOC avec d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension ou une bradycardie : les effets 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 auriculo-ventriculaire. Cette association ne doit pas être administrée aux patients souffrant de troubles de la conduction et BREVIBLOC ne doit pas être administré dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement par vérapamil (voir rubrique 4.3).

Les antagonistes du calcium tels que les dérivés de la dihydropyridine (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 adaptation posologique attentive de BREVIBLOC et une surveillance hémodynamique appropriée sont alors recommandées.

L'administration concomitante de BREVIBLOC et d'antiarythmiques de classe I (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 oraux peut intensifier l'effet hypoglycémiant (en particulier avec les bêta-bloquants non sélectifs). Le blocage bêta-adrénergique peut masquer les signes d'hypoglycémie (tachycardie), mais d'autres manifestations telles que la sensation de vertiges et les sueurs ne sont pas nécessairement affectées.

Anesthésiques : dans les situations où le statut volémique 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 de l'effet bêta-bloquant 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 si besoin pour maintenir les propriétés hémodynamiques voulues.

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 (telles que la chlorpromazine), comme celle d'autres agents antipsychotiques (tels que la clozapine) peut augmenter l'effet hypotenseur. La posologie de BREVIBLOC doit être réduite 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 des catécholamines, comme la réserpine, peuvent avoir un effet additif en association avec des bêta-bloquants. Les patients traités simultanément par BREVIBLOC et un agent de déplétion des catécholamines 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.

L'administration concomitante de bêta-bloquants avec des agonistes alpha-2 (tels que la clonidine) ou la moxonidine augmente le risque de rebond hypertensif de sevrage. Si la clonidine ou la moxonidine est utilisée en combinaison avec un bêtabloquant et que les deux traitements doivent être arrêtés, le bêtabloquant doit être interrompu en premier et la clonidine ou la moxonidine quelques jours après.

L'utilisation de bêta-bloquants avec des dérivés de l'ergot de seigle peut entraîner une vasoconstriction périphérique et une hypertension artérielle grave.

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 sains, une hausse de 10 % à 20 % de la concentration sanguine en digoxine a été constatée à certains moments. L'association de glucosides digitaliques et de BREVIBLOC peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire. 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 sains, 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 a été étudié chez les patients en chirurgie. Le délai d'action 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 prolonge modérément la durée d'action (18,6 %) et l'indice de récupération (6,7 %) du mivacurium.

Bien que les interactions observées dans des études sur la warfarine, la digoxine, la morphine ou le chlorure de suxaméthonium ne présentent pas une importance clinique majeure, le dosage de BREVIBLOC doit être ajusté avec prudence chez les patients traités simultanément par la warfarine, la digoxine, la morphine ou le chlorure de suxaméthonium ou le 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** et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Sur la base de l'action pharmacologique, en fin de grossesse, les effets indésirables pour le fœtus et les nouveau-nés (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 du fœtus 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/ les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

Fertilité

Aucune étude n'a été publiée sur les effets de l'esmolol sur la fertilité.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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. L'effet indésirable le plus important 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.

Remarque : la fréquence de la survenue des événements indésirables est classée comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence				
	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 Irritabilité		
Affections du système nerveux		Somnolence Céphalées Paresthésies	Syncope Convulsions Troubles de la parole		

Classe de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
		Troubles de l'attention Etat de confusion Agitation			
Affections oculaires			Troubles de la vision		
Affections cardiaques		Vertiges ¹	Douleurs thoraciques Bradycardie Bloc auriculo-ventriculaire Hausse de la pression artérielle pulmonaire Défaillance cardiaque Extrasystoles ventriculaires Rythme nodal Angine de poitrine	Arrêt sinusal Asystole	Rythme idioventriculaire accéléré Artériospasme coronaire Arrêt cardiaque.
Affections vasculaires	Hypotension		Ischémie périphérique Pâleur Bouffée congestive	Thrombophlébite ²	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Œdème pulmonaire Bronchospasme Respiration sifflante Congestion nasale Rhonchus Râles		
		Nausées	Dysgueusie		

Classe de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales		Vomissements	Dyspepsie Constipation Bouche sèche Douleur abdominale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Diaphorèse ¹		Décoloration de la peau ² Erythème ²	Nécrose cutanée (due à l'extra-vasation) ²	Psoriasis ³ Angioœdème Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Douleur musculo-squelettique ⁴		Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	Frissons		Phlébite au niveau du site de perfusion
		Fatigue	Fièvre		Vésicules au site de perfusion
		Réaction au site d'injection	Œdème ²		Vésication ²
		Réaction au site de perfusion	Douleur ²		
		Inflammation au site de perfusion	Brûlure au site de perfusion		
		Induration au site de perfusion	Ecchymose au site de perfusion		

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

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

³ Les médicaments bêta-bloquants par effet classe peuvent parfois déclencher ou aggraver le psoriasis.

⁴ Y compris douleur mi-scapulaire et chondrite costale.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosages accidentels importants avec des solutions concentrées de BREVIBLOC ont été rapportés. Certains de ces surdosages ont été mortels, d'autres ont entraîné une invalidité permanente. Des injections en bolus de 625 mg jusqu'à 2,5 g (12,5 - 50 mg/kg) se sont avérées mortelles.

Symptômes

En cas de surdosage, les symptômes suivants peuvent survenir: hypotension sévère, bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, arrêt cardiaque, bronchospasmes, insuffisance respiratoire, inconscience pouvant aller jusqu'au coma, convulsions, nausées, vomissements, hypoglycémie et hyperkaliémie.

Traitement

En raison de la courte demi-vie d'élimination de l'esmolol (environ 9 minutes), la première mesure à prendre est l'arrêt de la perfusion. Le temps pour que les symptômes disparaissent suite à un surdosage dépend de la quantité de BREVIBLOC administré. Cela peut durer plus longtemps que les 30 minutes habituellement observées à l'arrêt de BREVIBLOC administré aux doses thérapeutiques. Un recours à la ventilation artificielle peut s'avérer nécessaire. Sur la base des effets cliniques observés, les mesures générales suivantes doivent être prises en considération :

En cas de bradycardie : Administration intraveineuse d'atropine ou d'autres agents anticholinergiques. Si le traitement est insuffisant pour traiter la bradycardie, l'implantation d'un stimulateur cardiaque peut s'avérer nécessaire.

En cas de bronchospasmes : administrer des sympathomimétiques beta 2 en aérosol. En cas de réponse insuffisante, des sympathomimétiques bêta 2 ou de l'aminophylline par voie intra-veineuse peuvent être administrés.

En cas d'hypotension symptomatique : des fluides et/ou des agents tenseurs doivent être administrés par voie intraveineuse.

En cas de dépression cardio-vasculaire ou de choc cardiogénique : des diurétiques ou des sympathomimétiques peuvent être administrés. La dose de sympathomimétiques (en fonction des symptômes : dobutamine, dopamine, noradrénaline, isoprénaline...) dépend de l'effet thérapeutique.)

Dans le cas où un autre traitement serait nécessaire, les produits suivants peuvent être administré en I.V sur la base de la situation clinique et à l'appréciation de l'équipe soignante:

- Atropine:
- Substance à effet inotrope
- Ions calcium

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BETA-BLOQUANTS SELECTIFS, code ATC : C07AB09, (C : système cardio-vasculaire).

Mécanisme d'action

L'esmolol est un bêta-bloquant (cardiosélectif) des récepteurs bêta-adrénergiques.

Aux doses thérapeutiques, BREVIBLOC n'a aucune activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) significative ni de propriétés stabilisantes des membranes.

Le chlorhydrate d'esmolol, le principe actif de BREVIBLOC, fait partie de la classe des phénoxypropanolamines des bêtabloquants.

Ses propriétés pharmacologiques lui confèrent rapidité d'action, courte durée d'action et adaptabilité des doses thérapeutiques.

Effets pharmacodynamiques

Après une dose de charge appropriée, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte en moins de 5 minutes. L'effet thérapeutique est cependant obtenu plus rapidement que l'état d'équilibre. La vitesse de perfusion peut alors être ajustée afin d'obtenir l'effet thérapeutique désiré.

BREVIBLOC présente les effets hémodynamiques et électro-physiologiques connus des bêta-bloquants.

- Diminution de la fréquence cardiaque au repos et lors d'un exercice ;
- Ralentissement de l'augmentation de la fréquence cardiaque induite par l'isoprénaline ;
- Augmentation de la période réfractaire du nœud sinusal ;
- Retard dans la conduction auriculo-ventriculaire ;
- Prolongement de l'intervalle auriculo-ventriculaire en rythme sinusal normal et pendant la stimulation auriculaire sans retard dans les fibres de Purkinje ;
- Prolongement de l'intervalle PQ, induction d'un bloc auriculo-ventriculaire de grade 2 ;
- Prolongement de la période réfractaire fonctionnelle des oreillettes et des ventricules ;
- Effet inotrope négatif avec diminution de la fraction d'éjection ;
- Diminution de la pression artérielle.

Population pédiatrique

Une étude d'efficacité / pharmacocinétique non contrôlée a été réalisée sur 26 patients pédiatriques âgés de 2 à 16 ans, souffrant de tachycardie supraventriculaire (TSV). Une dose de charge de 1000 microgrammes/kg d'esmolol a été administrée, suivie d'une perfusion continue de 300 microgrammes/kg/min. La TSV s'est arrêtée, pour 65 % des patients, dans les 5 minutes suivant le début de l'administration de l'esmolol.

Dans une étude de comparaison des dosages randomisée mais non contrôlée, l'efficacité a été évaluée chez 116 patients pédiatriques âgés de 1 semaine à 7 ans, souffrant d'hypertension suite à la réparation 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/min, 250 microgrammes/kg/min ou 500 microgrammes/kg/min respectivement. Aucune différence significative n'a été observée entre les 3 groupes de dosage en matière d'effet hypotensif. Pour 54 % de l'ensemble des patients, un autre médicament que l'esmolol s'est avéré nécessaire pour obtenir une régulation satisfaisante de la pression artérielle. Aucune différence apparente n'a été révélée à cet égard entre les groupes de dosage.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La cinétique de l'esmolol est linéaire chez les adultes sains et la concentration plasmatique est proportionnelle à la dose. Si une dose de charge n'est pas utilisée alors la concentration à l'état d'équilibre est atteinte en moins de 30 minutes avec des doses de 50 à 300 microgrammes/kg/min.

Distribution

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

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

Biotransformation

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

La cinétique d'élimination de l'esmolol est indépendante de la dose dans l'intervalle posologique de 50 à 300 microgrammes/kg/min.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 55 % pour le chlorhydrate d'esmolol alors qu'elle est comparativement de 10 % pour le métabolite acide.

Élimination

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

La clairance totale est de 285 ml/kg/min; celle-ci ne dépend ni de la circulation hépatique ni de celle d'un autre organe.

Le chlorhydrate d'esmolol est éliminé par les reins sous forme inchangée (moins de 2 % du produit administré) et sous forme d'un métabolite acide qui a une faible action bêta-bloquante (moins de 0,1% de l'esmolol). Ce métabolite acide est excrété dans les urines et a une demi-vie d'environ 3,7 heures.

Usage pédiatrique

Une étude pharmacocinétique a été réalisée sur 22 patients pédiatriques âgés de 3 à 16 ans. Une dose de charge de 1 000 microgrammes/kg d'esmolol a été administrée, suivie d'une perfusion continue de 300 microgrammes/kg/min. La clairance corporelle totale moyenne observée a été de 119 ml/kg/min, le volume moyen de distribution de 283 ml/kg et la demi-vie d'élimination terminale moyenne de 6,9 min, ce qui indique que la cinétique de l'esmolol chez les enfants est similaire à celle des adultes. Néanmoins, une importante variabilité a été observée entre les individus.

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 foetale), 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.

BREVIBLOC n'a pas été étudié à long termes.

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 avec des solutions de bicarbonate de sodium.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture du suremballage, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2° C et 8° C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après ouverture du suremballage et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2° C et 8° C.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en flacon (verre). Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

BAXTER S.A.S
IMMEUBLE BERLIOZ
4 BIS RUE DE LA REDOUTE

78280 GUYANCOURT
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 556 611 4 6: 10 ml en flacon (verre).

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

Date de première autorisation : 25 septembre 1989

Date de dernier renouvellement : 27 septembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08 mars 2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5143-5-8 du code de la santé publique