

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr BREVIBLOC injectable
(chlorhydrate d'esmolol)

Solution, 10 mg/mL (fioles de 100 mg/10 mL)

Pr SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable
(chlorhydrate d'esmolol)

Solution, 10 mg/mL (poches de 2 500 mg/250 mL)
(sous forme de chlorhydrate d'esmolol dans du chlorure de sodium injectable)

AGENT BÊTA-BLOQUANT

Corporation Baxter
Mississauga (Ontario)
L5N 0C2
www.baxter.ca

Date de révision :
3 novembre 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 190667

Brevibloc, Solution prémélangée Brevibloc et IntraVia sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

PrBREVIBLOC injectable
(chlorhydrate d'esmolol)

PrSOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable
(chlorhydrate d'esmolol)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Solution /10 mg/mL (fioles de 100 mg/10 mL)	Acide acétique glacial USP, acide chlorhydrique NF, acétate de sodium trihydraté USP, chlorure de sodium USP, hydroxyde de sodium, eau pour injection USP
Injection intraveineuse	Solution /10 mg/mL (poches de 2 500 mg/250 mL)	

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) est indiqué dans :

- le traitement des tachycardies et de l'hypertension apparaissant lors de la période périopératoire chez des patients susceptibles de présenter un déséquilibre de l'oxygène au niveau du myocarde et qui, selon l'avis du médecin, présentent des risques de développer un état d'ischémie myocardique d'origine hémodynamique;
- le contrôle rapide de la fréquence ventriculaire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaires lorsque le choix d'un agent de courte durée est souhaitable.

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable est destiné à une utilisation de courte durée (jusqu'à 24 heures) et n'est pas indiqué dans le traitement de maladies chroniques.

Gériatrie (≥ 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) n'ont pas été établies chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) est contre-indiqué chez les patients qui nécessitent l'administration d'agents aux propriétés inotropes et/ou d'agents vasomoteurs nécessaires au maintien de la pression sanguine et du débit cardiaque systémiques.

Des inhibiteurs calciques aux effets cardiodépresseurs (p. ex., vérapamil, diltiazem) ne devraient pas être administrés par voie i.v. dans les 24 heures suivant l'administration des produits BREVIBLOC (c'est-à-dire, lorsque l'un des médicaments exerce encore un effet cardiaque); des patients sont morts d'un arrêt cardiaque après avoir reçu BREVIBLOC et vérapamil par injection intraveineuse.

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable est également contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypotension
- Bradycardie sinusale
- Syndrome de dysfonctionnement sinusal
- Bloc AV de deuxième et de troisième degré
- Hypertension pulmonaire
- Insuffisance ventriculaire droite due à une hypertension pulmonaire
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Choc cardiogénique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Phéochromocytome non traité
- Hypersensibilité connue à l'esmolol ou à un ingrédient inactif du produit (potentiel de sensibilité croisée avec des bêta-bloquants)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

LES PATIENTS RECEVANT DU BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) DOIVENT ÊTRE MIS SOUS ÉTROITE SURVEILLANCE, ET UNE ATTENTION TOUTE PARTICULIÈRE DEVRA ÊTRE PORTÉE À LA FRÉQUENCE CARDIAQUE ET LA TENSION ARTÉRIELLE.

Généralités

Arrêt brusque du traitement par les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) :
L'arrêt brusque de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable chez les patients traités n'a pas provoqué les effets rebonds qui peuvent survenir lors de l'arrêt brusque d'un traitement chronique par des bêta-bloquants chez les patients coronariens. Toutefois, une attention particulière devrait être portée à ces patients lors de l'interruption soudaine de la perfusion de BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol).

Au cours d'une étude sur l'électrophysiologie, la fréquence cardiaque 30 minutes après l'arrêt de

la perfusion des produits BREVIBLOC était modérément, mais significativement plus élevée qu'au départ.

De plus, les bêta-bloquants augmentent également le risque de rebond de l'hypertension associée à la clonidine, la guanfacine et la moxonidine. Si le traitement antihypertenseur doit être interrompu ou arrêté, il convient de cesser l'administration du bêta-bloquant en premier lieu, et ce, graduellement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Patients en hypothermie :

La prudence s'impose au moment d'administrer les produits BREVIBLOC à des patients traités pour une hypertension résultant principalement d'une vasoconstriction associée à l'hypothermie.

Réactions au point de perfusion :

Des réactions au point de perfusion sont survenues lors de l'utilisation des produits BREVIBLOC. Au nombre des signes et symptômes figurent l'irritation et l'inflammation, ainsi que des réactions graves (thrombophlébite, nécrose et vésication), surtout en présence d'extrasation (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Éviter les injections dans les petites veines ou l'emploi de cathéters à ailettes.

Si une réaction au point de perfusion se produit, effectuer l'injection à un autre endroit.

Utilisation en cas d'acidose métabolique :

On a signalé que les bêta-bloquants, y compris les produits BREVIBLOC, peuvent causer une acidose tubulaire rénale hyperkaliémique ou contribuer à son apparition. De plus, l'acidose en général peut être associée à une réduction de la contractilité cardiaque. Les produits BREVIBLOC doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'acidose métabolique.

Système cardiovasculaire

Des réactions cardiovasculaires indésirables aux bêta-bloquants, y compris aux produits BREVIBLOC, peuvent être graves, surtout chez les patients dont l'équilibre hémodynamique est compromis et les patients prenant des médicaments qui augmentent le risque de réactions cardiovasculaires (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les réactions graves pourraient inclure la perte de conscience, le choc cardiogénique et l'arrêt cardiaque, et peuvent être fatales.

Les produits BREVIBLOC ne devraient pas être utilisés pour maîtriser la tachycardie chez les patients qui prennent des médicaments vasoconstricteurs aux effets inotropes positifs, notamment l'épinéphrine, la norépinéphrine et la dopamine, à cause du risque de réduction de la contractilité cardiaque en présence d'une forte résistance vasculaire systémique.

Même lorsqu'ils ne sont pas contre-indiqués (voir CONTRE-INDICATIONS), les produits BREVIBLOC devraient être utilisés avec précaution et uniquement après avoir bien évalué les risques individuels et les bienfaits escomptés chez les patients dont l'équilibre hémodynamique est compromis ou dont le risque est accru en raison d'interactions possibles avec d'autres

médicaments.

L'administration de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable a été associée à une hypotension excessive. L'effet hypotenseur de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable est fonction de la dose administrée, peu importe la dose, et peut s'aggraver en présence d'analgésiques narcotiques et d'anesthésiques volatils. Chez les patients ayant tendance à l'hypotension (p. ex. : patients hypovolémiques), les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) devront être utilisés avec beaucoup de précautions et moyennant une surveillance étroite, et uniquement si le médecin juge que les avantages potentiels l'emportent sur les risques. En cas d'hypotension, l'administration de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable devrait être arrêtée ou la dose diminuée.

En général, l'hypotension disparaît dans les 30 minutes suivant l'arrêt de la perfusion des produits BREVIBLOC. Dans certains cas, des interventions supplémentaires peuvent être requises.

Insuffisance cardiaque :

La stimulation sympathique est une composante vitale du maintien de la fonction circulatoire chez des patients présentant une insuffisance cardiaque globale. Une inhibition par blocage des récepteurs bêta entraîne toujours les risques potentiels de diminuer encore plus la contractilité du myocarde et peut précipiter ou aggraver l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, l'administration de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque devrait se faire avec précaution. Les bêta-bloquants agissent de manière sélective sans annuler l'action inotrope des digitaliques sur le muscle cardiaque. Les effets des bêta-bloquants et des digitaliques sont additifs en matière de diminution de la conduction nodale A-V. Un effet dépresseur myocardique continu pendant un certain temps peut parfois conduire à une insuffisance cardiaque, même chez des patients n'ayant pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque. Par conséquent, dès l'apparition des premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque, la dose des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) devrait être diminuée ou l'administration du médicament devrait être interrompue. Étant donné la courte demi-vie d'élimination des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol), ces mesures peuvent être suffisantes, mais un traitement précis peut également être considéré.

Les bêta-bloquants influent sur la fonction du nœud sinusal et la conduction auriculo-ventriculaire; ils augmentent le risque d'arrêt sinusal et de bloc sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, y compris un bloc complet pouvant mener à un arrêt cardiaque. Cet effet est surtout pertinent chez les patients avec des antécédents de dysfonction du nœud sinusal et des troubles de conduction.

Les produits BREVIBLOC devront être utilisés avec précaution chez les patients présentant des troubles de la conduction cardiaque, y compris un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré.

Utilisation en cas d'angor de Prinzmetal :

Les bêta-bloquants peuvent exacerber les crises angineuses chez les patients souffrant d'angor de Prinzmetal en raison de la vasoconstriction des artères coronaires médiée par la stimulation non opposée des récepteurs alpha. Les bêta-bloquants non sélectifs ne devraient pas être utilisés chez ces patients et les bêta-bloquants sélectifs des récepteurs bêta-1 devraient être administrés avec précaution.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète sucré/hypoglycémie :

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable doit être administré avec prudence aux patients sujets ou prédisposés à des hypoglycémies ainsi qu'aux diabétiques (spécialement diabétiques non stabilisés) sous insuline ou agents hypoglycémiant oraux. Les bêta-bloquants peuvent masquer une tachycardie concomitante à une hypoglycémie, sans pour autant masquer d'autres manifestations comme des étourdissements ou la transpiration.

Les bêta-bloquants peuvent accroître l'effet hypoglycémiant d'agents antidiabétiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Utilisation en cas de phéochromocytome :

Les produits BREVIBLOC devront être utilisés avec précaution et uniquement après un prétraitement par alpha-bloquants chez les patients présentant un phéochromocytome (voir CONTRE-INDICATIONS).

Hyperkaliémie :

Les bêta-bloquants, y compris les produits BREVIBLOC, ont été associés à une augmentation des taux sériques de potassium et à l'hyperkaliémie. Le risque est accru chez les patients présentant des facteurs de risque telle l'insuffisance rénale. Il a été signalé que l'administration intraveineuse de bêta-bloquants peut causer une hyperkaliémie potentiellement mortelle chez les patients en hémodialyse.

Utilisation en cas d'hyperthyroïdie :

Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p. ex. : la tachycardie). L'arrêt brusque de la prise de bêta-bloquants peut précipiter une crise thyrotoxique; par conséquent, les patients susceptibles de présenter une thyrotoxicose et qui doivent cesser le traitement bêta-bloquant devraient être étroitement surveillés.

Hématologie

Utilisation en cas d'hypovolémie :

Chez les patients hypovolémiques, les produits BREVIBLOC peuvent atténuer la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension. Par conséquent, les produits BREVIBLOC devraient être administrés avec précaution à ces patients.

Utilisation en cas de troubles circulatoires périphériques :

Chez les patients présentant des désordres circulatoires périphériques (notamment la maladie de

Raynaud ou une maladie vasculaire périphérique), les produits BREVIBLOC devraient être administrés avec précaution, car les bêta-bloquants pourraient aggraver les troubles circulatoires périphériques.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune précaution particulière à prendre chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, car les produits BREVIBLOC sont métabolisés par des estérases érythrocytaires sanguines.

Immunitaire

Utilisation en cas de risque de réactions d'hypersensibilité aiguës graves :

Lorsqu'on utilise des bêta-bloquants, les patients à risque de réactions anaphylactiques pourraient réagir davantage aux allergènes (exposition accidentelle, diagnostique ou thérapeutique).

Les patients qui prennent des bêta-bloquants pourraient ne pas réagir aux doses habituelles d'épinéphrine pour traiter une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Utilisation en cas d'antécédents personnels ou familiaux de psoriasis :

Les bêta-bloquants ont été associés à l'apparition de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes ainsi qu'à une aggravation du psoriasis.

Les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de psoriasis devraient recevoir des bêta-bloquants uniquement après une évaluation attentive des risques et des bienfaits escomptés.

Neurologique

Utilisation en cas de myasthénie grave :

Les bêta-bloquants, y compris les produits BREVIBLOC, ont provoqué une faiblesse musculaire. Les produits BREVIBLOC devraient être administrés avec précaution aux patients atteints de myasthénie grave.

Néphrologie

Altération de la fonction rénale :

Hormis un volume de distribution augmenté, la pharmacocinétique de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) reste inchangée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. Toutefois, le métabolite acide des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) est principalement excrété par les reins et son excrétion est nettement diminuée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. Il conviendra donc d'être prudent lorsqu'on administre BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable aux patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal,

la demi-vie d'élimination du métabolite acide était prolongée de dix fois et la concentration plasmatique était considérablement augmentée.

Système respiratoire

Bronchopathies :

Les bêta-bloquants ne doivent généralement pas être administrés aux patients atteints de bronchopathies. Mais en raison de sa sélectivité relative pour les récepteurs bêta-1 et parce qu'on peut en ajuster la posologie, BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable peut être administré avec prudence chez les patients atteints de bronchopathies. La sélectivité pour les récepteurs bêta-1 n'étant pas absolue, les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) doivent être soigneusement ajustés pour obtenir la plus basse dose efficace. En cas de bronchospasme, interrompre immédiatement la perfusion; un agent bêta-2 stimulant peut être administré si les conditions le justifient.

Populations particulières

Grossesse : En raison de l'absence de données disponibles chez la femme enceinte, les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) devront être utilisés chez celle-ci uniquement si le bénéfice thérapeutique potentiel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Si un traitement est envisagé, le débit sanguin utéroplacentaire devrait être surveillé, car les bêta-bloquants pourraient réduire la perfusion placentaire.

On a également observé que l'administration des produits BREVIBLOC pendant le deuxième ou troisième trimestre, ou pendant le travail ou l'accouchement peut entraîner une bradycardie fœtale qui persiste après l'arrêt de la perfusion du médicament. Lorsqu'une femme enceinte reçoit un traitement peu avant l'accouchement, l'effet bêta-bloquant peut persister chez le nouveau-né plusieurs jours après la naissance et entraîner une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie et une hypotension pertinentes sur le plan clinique. Cependant, des réactions cardiovasculaires compensatoires diminuées et une insuffisance cardiaque peuvent nécessiter une hospitalisation aux soins intensifs. Les nouveau-nés doivent être surveillés en conséquence.

Allaitement : On ignore si les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) sont excrétés dans le lait maternel. Il faut donc administrer BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable avec prudence chez la femme qui allaite.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) n'ont pas été établies chez l'enfant.

Gériatrie : L'innocuité et l'efficacité des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les patients recevant les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) doivent être mis sous étroite surveillance et une attention toute particulière devra être portée sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus graves observés lors d'essais cliniques sont l'hypotension, la bradycardie, l'œdème pulmonaire, le bronchospasme et des réactions au point de perfusion, dont certaines étaient graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'effet indésirable le plus courant observé lors d'essais cliniques est l'hypotension; l'hypotension asymptomatique était plus fréquente que l'hypotension symptomatique. L'hypotension est disparue en réduisant la dose ou en cessant le traitement.

Tous les effets indésirables du médicament énoncés ci-dessous peuvent nécessiter un diagnostic clinique ou un traitement.

Effets indésirables du médicament déterminés lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables du médicament issus des essais cliniques sont utiles pour identifier les manifestations indésirables associées au médicament et en estimer la fréquence.

Les effets indésirables présentés dans cette section ont été observés lors d'essais cliniques sur les produits BREVIBLOC. Certains ont été observés pendant le traitement de la tachycardie supraventriculaire/tachyarythmie et dans un cadre périopératoire. D'autres ont été observés chez des volontaires en bonne santé. Des essais multicentriques et monocentriques, randomisés, à simple insu et à double insu, croisés et ouverts ont été menés à l'aide d'un placebo ou d'un comparateur actif.

Au cours du traitement de la tachycardie périopératoire et de l'hypertension associée :

Au cours d'essais cliniques, 763 patients en période opératoire ont été traités par BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) injectable.

Des injections sous forme de bolus de 100 mg et 200 mg de BREVIBLOC injectable ont été administrées à un groupe de 367 patients. De l'hypotension a été signalée chez 16 % des patients traités à l'esmolol comparativement à 8 % des 187 patients à qui on a administré un placebo.

L'effet secondaire le plus couramment observé chez 396 patients ayant reçu les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) en perfusion est l'hypotension, notée chez 5 % des patients.

Voici un résumé des effets indésirables, groupés par système :

Effets indésirables lors des essais cliniques			
Au cours du traitement de la tachycardie périopératoire et de l'hypertension associée			
BREVIBLOC à 100 mg et à 200 mg en bolus			
Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA	BREVIBLOC Fréquence (%) n = 367	Placebo Fréquence (%) n = 187
Troubles cardiaques	Bradycardie	4 %	4 %
Troubles vasculaires	Hypotension	16 %	8 %
BREVIBLOC injectable			
Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA	BREVIBLOC Fréquence (%) n = 396	
Troubles cardiaques	Bradycardie	1 %	
Troubles vasculaires	Hypotension	5 %	

Aucun de ces effets secondaires n'a été jugé grave et tous ont disparu après l'arrêt de l'administration des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol).

Au cours du traitement de la fibrillation et du flutter auriculaires :

La plupart des effets indésirables observés au cours des essais cliniques de BREVIBLOC injectable chez 390 patients souffrant de fibrillation et de flutter auriculaires ont été modérés et passagers. L'hypotension symptomatique (12 %) est l'effet indésirable le plus grave rencontré. BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) injectable a été interrompu chez environ 11 % des patients. Les autres effets indésirables, groupés par système, sont les suivants :

Effets indésirables lors des essais cliniques		
Au cours du traitement de la fibrillation et du flutter auriculaires		
Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA	Fréquence (%) n = 390
Troubles cardiaques	Contraction ventriculaire prématurée	1 %
	Rythme idioventriculaire accéléré	--*
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	6 %
	Vomissements	1 %
Troubles généraux et réactions au point de perfusion	Hyperhidrose	9 %
	Réactions au point de perfusion (dans l'ensemble) ^{1,2}	6 %

Effets indésirables lors des essais cliniques Au cours du traitement de la fibrillation et du flutter auriculaires		
	Induration au point de perfusion	2 %
	Inflammation au point de perfusion	2 %
	Extravasation au point de perfusion	2 %
	Érythème au point de perfusion ¹	1 %
	Phlébite et thrombophlébite au point de perfusion	--*
Troubles métaboliques et nutritionnels	Hyperkaliémie	--*
Troubles du système nerveux	Céphalées	3 %
	Étourdissements	3 %
	Somnolence	3 %
	État de confusion	2 %
	Agitation	2 %
	Fatigue	1 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	1 %
Troubles vasculaires	Hypotension Hypotension asymptomatique	25 %
	Hypotension symptomatique (hyperhidrose, étourdissements)	12 %
¹ La fréquence est estimée d'après des essais regroupés sur la tachycardie supraventriculaire/ tachyrythmie menés auprès de 417 patients. ² Voir les données sur la nécrose et la vésication au point de perfusion à la section Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, et l'énoncé dans les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, à la section Réactions au point de perfusion. * Données insuffisantes pour établir la fréquence.		

Le syndrome de Tietze et la dysgueusie ont été signalés lors de l'essai mené auprès des volontaires en bonne santé.

Effets indésirables du médicament moins fréquents lors des essais cliniques (< 1 %)

Ces effets indésirables du médicament observés lors d'essais cliniques sont énumérés conformément à la classification par système organique de MedDRA, puis selon le terme privilégié par ordre de gravité.

Au cours du traitement de la tachycardie périopératoire et de l'hypertension associée

Troubles cardiaques ischémie myocardique, dépression du segment S-T, fibrillation auriculaire, rythme nodal, variations à l'ECG, hypertension

Troubles gastro-intestinaux vomissements, nausées

Troubles généraux et réactions au point de perfusion urticaire, douleur au niveau du point de perfusion

Troubles du système nerveux agitation

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux bronchospasme, respiration sifflante

Au cours du traitement de la fibrillation et du flutter auriculaires

Troubles cardiaques insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire, douleur dans la poitrine, angine de poitrine, bradycardie (< 50 battements/minute), bloc auriculo-ventriculaire, rythme nodal, pression artérielle pulmonaire accrue, tachycardie supraventriculaire récidivante, pression pulsatile plus étroite, ectopie du ventricule, extrasystoles ventriculaires¹, ECG anormal

Troubles de la vue altération de la vision

Troubles gastro-intestinaux douleur abdominale², constipation, dyspepsie, bouche sèche

Troubles généraux et réactions au point de perfusion brûlement au point de perfusion, œdème au point de perfusion, ecchymose au point de perfusion, érythème au point de perfusion, zone maculaire élargie, asthénie, pyrexie, frissons, sueurs froides

Troubles métaboliques et nutritionnels anorexie

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs douleur musculo-squelettique (douleur à la région scapulaire centrale)

Troubles du système nerveux syncope, convulsions, trouble de la parole, somnolence, paresthésie, faiblesse

Troubles psychiatriques dépression, trouble de la pensée, anxiété, irritabilité

Troubles urinaires et rénaux dysurie, rétention urinaire, oligurie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux bronchospasme, douleur pleurale, épanchement pleural, dyspnée, respiration sifflante, râles, ronchi, pharyngite, congestion nasale, atélectasie

Troubles vasculaires ischémie périphérique, pâleur, rougeur

¹ Inclut une augmentation de la fréquence des extrasystoles ventriculaires et des extrasystoles ventriculaires bigémées

² Inclut la gêne abdominale et les maux d'estomac.

Une douleur au point d'administration, une décoloration de la peau et des démangeaisons ont été signalées lors de l'essai mené auprès des volontaires en bonne santé.

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

En outre, les effets ou événements indésirables suivants se sont produits dans des cas où une relation causale n'est pas certaine ou ont été signalés après la commercialisation. Ces effets sont énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA, puis selon le terme privilégié par ordre de gravité.

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, crise d'hypertension, œdème pulmonaire, artériospasme coronarien, dissociation électromécanique, bloc auriculo-ventriculaire, extrasystoles supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires

Troubles généraux et réactions au point d'administration : nécrose au point d'injection, vésicules au point de perfusion, vésication

Troubles métaboliques et nutritionnels : acidose métabolique

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux : neuropathie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : insuffisance respiratoire

Troubles urinaires et rénaux : nécrose des tubules rénaux

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : exfoliation cutanée, œdème de Quincke, urticaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

En raison des effets cardiaques, pulmonaires et/ou autres des produits BREVIBLOC, plusieurs médicaments et classes de médicaments peuvent accroître ou inhiber son activité. Par exemple, les médicaments et classes de médicaments qui augmentent les effets des produits BREVIBLOC peuvent entraîner une baisse de la tension artérielle, une diminution de la contractilité du myocarde ou perturber la fonction du nœud sinusal et la propagation des impulsions électriques dans le myocarde. En outre, les médicaments et classes de médicaments qui inhibent son effet peuvent nécessiter une augmentation de la dose. Des interactions pharmacocinétiques pourraient également se produire entre les produits BREVIBLOC et d'autres médicaments.

Interactions avec d'autres médicaments

Interactions potentielles avec d'autres médicaments			
<u>Nom</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Digoxine	EC	L'administration concomitante de digoxine et des produits BREVIBLOC produit une augmentation de la digoxémie de 10 à 20 %. La digoxine n'a pas modifié la pharmacocinétique des produits BREVIBLOC.	Même si les interactions observées ne semblent pas significatives sur le plan clinique, la dose des produits BREVIBLOC devrait être ajustée avec prudence chez les patients recevant simultanément de la digoxine.
Morphine	EC	L'association des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) à la morphine en i.v. a été étudiée chez des sujets normaux et n'a entraîné aucune modification du taux sanguin de morphine. Par contre, une augmentation de 46 % des taux sanguins de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable à l'état d'équilibre sans modification des autres paramètres pharmacocinétiques a été observée.	La dose des produits BREVIBLOC devrait être ajustée avec prudence chez les patients recevant simultanément de la morphine.
Médicaments provoquant une baisse des catécholamines (p. ex., la réserpine)	T	L'association de médicaments provoquant une baisse des catécholamines aux bêta-bloquants peut entraîner une potentialisation des effets de ce produit.	Les patients recevant simultanément des produits BREVIBLOC et des médicaments provoquant une baisse des catécholamines devraient donc être surveillés de près pour l'hypotension ou une bradycardie marquée.
Succinylcholine	EC	L'association de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable à la succinylcholine n'entraîne pas de modification de la vitesse d'apparition du blocage neuromusculaire; par contre, la durée de ce blocage peut être légèrement augmentée (passant de cinq à huit minutes).	Dans certains cas cliniques, il importe d'annuler en temps opportun les effets de la succinylcholine. Par conséquent, une prolongation de l'effet du bêta-bloquant de cinq à huit minutes est pertinente sur le plan clinique dans un tel contexte.
Inhibiteurs calciques, surtout les inhibiteurs calciques aux effets cardiopresseurs (p. ex. : vérapamil, diltiazem)	P, RC	Des patients sont morts d'un arrêt cardiaque après une perfusion simultanée de BREVIBLOC et de vérapamil.	La prudence s'impose lorsqu'on envisage d'administrer BREVIBLOC et un inhibiteur calcique en cas de dépression myocardique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Interactions potentielles avec d'autres médicaments			
Nom	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Médicaments sympathomimétiques (p. ex. : isoprotérénol, terbutaline, épinéphrine)	P	Les médicaments sympathomimétiques exerçant une action agoniste sur les bêta-bloquants pourraient contrecarrer les effets des produits BREVIBLOC s'ils sont administrés concomitamment.	Il y aurait lieu d'ajuster la dose de l'un ou l'autre des médicaments en fonction de la réponse du patient, ou d'utiliser un autre agent thérapeutique.
Substances vasoconstrictrices ayant des effets inotropes positifs (p. ex. : épinéphrine, norépinéphrine, dopamine)	EC, RC	Risque de réduction de la contractilité cardiaque en présence de résistance vasculaire générale.	Les produits BREVIBLOC ne devraient pas être utilisés pour maîtriser la tachycardie chez les patients qui prennent des médicaments vasoconstricteurs ayant des effets inotropes positifs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Antidépresseurs tricycliques (p. ex. : imipramine, amitriptyline)	T	Cette classe de médicaments exerce une action agoniste sur les récepteurs alpha-1 adrénergiques, entraînant une vasorelaxation et une hypotension orthostatique.	Compte tenu des interactions pharmacodynamiques potentielles, les produits BREVIBLOC devraient être utilisés avec précaution et uniquement après avoir bien évalué les risques individuels et les bienfaits escomptés chez les patients recevant des antidépresseurs tricycliques.
Anesthésiques par inhalation	P	Tous les anesthésiques par inhalation exercent un effet inotrope négatif et les bêta-bloquants pourraient potentialiser cet effet inotrope négatif.	Compte tenu des interactions pharmacodynamiques potentielles, les produits BREVIBLOC devraient être utilisés avec précaution et uniquement après avoir bien évalué les risques individuels et les bienfaits escomptés chez les patients qui doivent être anesthésiés à l'aide d'un anesthésique par inhalation.
Clonidine, guanfacine, moxonidine	P	Les bêta-bloquants augmentent le risque de rebond de l'hypertension associée à la clonidine, à la guanfacine et à la moxonidine.	Si, pendant l'utilisation concomitante d'un bêta-bloquant, le traitement antihypertenseur doit être interrompu ou arrêté, il convient de cesser l'administration du bêta-bloquant en premier lieu, et ce, graduellement.
Agents antidiabétiques	P	Administrés simultanément avec de l'insuline ou des agents antidiabétiques, les bêta-bloquants peuvent accroître l'effet hypoglycémiant d'agents antidiabétiques.	Les bêta-bloquants peuvent masquer une tachycardie concomitante à une hypoglycémie, sans pour autant masquer d'autres manifestations comme des étourdissements ou la transpiration.

Interactions potentielles avec d'autres médicaments			
<u>Nom</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Warfarine	P	L'administration concomitante des produits BREVIBLOC et de warfarine ne modifie pas la concentration plasmatique en warfarine. Par contre, la concentration des produits BREVIBLOC est augmentée d'une manière équivoque lorsque administrée avec la warfarine, mais il est peu probable que cela ait de l'importance sur le plan clinique.	Même s'il est peu probable que cela ait de l'importance sur le plan clinique, il faut surveiller les effets cliniques comme dans tous les cas d'association de médicaments.
Fingolimod	EC	Bradycardie	L'utilisation concomitante du fingolimod avec des bêta-bloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée. Lorsqu'une telle administration concomitante est jugée nécessaire, une surveillance appropriée au début du traitement, c'est-à-dire au moins une surveillance pendant la nuit, est recommandée.

EC = Essai clinique; P = Publications; T = Théorique; RC = Rapports de cas

Interactions avec les aliments

Les interactions du médicament avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions avec les plantes médicinales

Les interactions du médicament avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les examens de laboratoire

Les interactions du médicament avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Les produits BREVIBLOC sont conçus pour une administration intraveineuse seulement.
- Les produits BREVIBLOC sont destinés à une utilisation de courte durée (jusqu'à 24 heures).
- La posologie des produits BREVIBLOC doit être individualisée en fonction de la réponse clinique.
- La posologie doit être ajustée en fonction de la fréquence ventriculaire et, le cas échéant, la tension artérielle.
- Patients présentant une insuffisance rénale : Les produits BREVIBLOC doivent être administrés avec précaution aux patients présentant une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose recommandée et adaptation posologique

Traitement de la tachycardie et de l'hypertension périopératoires :

Intubation : Dans le traitement de la tachycardie et de l'hypertension postintubation, administrer 1,5 mg/kg (jusqu'à un maximum de 100 mg) sous forme d'un bolus (en 30 secondes) 1 à 2 minutes avant l'intubation.

Tachycardie et hypertension per- et postopératoires :

Dans le traitement de la tachycardie et/ou de l'hypertension peropératoires et postopératoires, administrer 1,5 mg/kg (jusqu'à un maximum de 100 mg) sous forme d'un bolus (en 30 secondes), suivi d'une perfusion de 0,15 mg/kg/min qui peut être augmentée jusqu'à 0,3 mg/kg/min en fonction des besoins pour maintenir la fréquence cardiaque et/ou la tension artérielle souhaitées.

Traitement de la fibrillation et du flutter auriculaires :

La réponse thérapeutique à BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) apparaît généralement (dans plus de 95 % des cas) à des doses comprises entre 0,05 et 0,2 mg/kg/min. Bien que la dose efficace moyenne soit d'environ 0,1 mg/kg/min (7 mg/70 kg/min), des doses aussi faibles que 0,025 mg/kg/min se sont montrées efficaces chez certains patients. Des doses aussi élevées que 0,3 mg/kg/min ont été utilisées, mais n'ont pas vraiment produit d'effets potentialisateurs; par contre, elles ont entraîné une augmentation des effets indésirables et ne sont donc pas recommandées. La posologie des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) doit être individualisée et adaptée par étape. Chaque étape consiste en une dose d'attaque suivie d'une perfusion d'entretien.

Pour commencer le traitement, administrer une dose d'attaque de 0,5 mg/kg/min de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable en une minute suivie d'une perfusion d'entretien de 0,05 mg/kg/min en quatre minutes. Tant que l'effet thérapeutique recherché n'est pas atteint, recommencer la séquence : une dose d'attaque identique à celle administrée précédemment suivie d'une dose d'entretien atteignant 0,1 mg/kg/min.

Poursuivre la procédure d'adaptation tel qu'indiqué ci-dessus, en répétant la dose d'attaque (0,5 mg/kg/min pendant une minute) et en augmentant les perfusions d'entretien de 0,05 mg/kg/min (pendant quatre minutes), jusqu'à une vitesse de perfusion maximale de 0,2 mg/kg/min. Dès que la fréquence cardiaque souhaitée ou un état clinique stable (p. ex., tension artérielle diminuée) est atteint, on maintient uniquement la perfusion de la dose d'entretien qui sera abaissée de 0,05 mg/kg/min à 0,025 mg/kg/min ou moins. Autrement, l'intervalle de temps entre les étapes d'adaptation peut passer de cinq à dix minutes.

L'administration de doses d'entretien supérieures à 0,2 mg/kg/min ne s'est pas avérée présenter des avantages significatifs. L'efficacité de doses supérieures à 0,3 mg/kg/min n'a pas été étudiée.

INDICATION	POSOLOGIE ET ADAPTATION POSOLOGIQUE
Tachycardie et hypertension périopératoires	Une à deux minutes avant l'intubation : Administer 1,5 mg/kg (jusqu'à un maximum de 100 mg) sous forme d'un bolus (en 30 secondes)
Tachycardie et hypertension per- et postopératoires	Administer 1,5 mg/kg (jusqu'à un maximum de 100 mg) sous forme d'un bolus (en 30 secondes) Continuer avec une perfusion de 0,15 mg/kg/min Augmenter la vitesse de perfusion (jusqu'à 0,3 mg/kg/min) pour maintenir la fréquence cardiaque / la tension artérielle
Fibrillation et flutter auriculaires	Administer une dose d'attaque de 0,5 mg/kg/min en une minute Continuer avec une dose d'entretien de 0,05 mg/kg/min en quatre minutes Tant que l'effet thérapeutique n'est pas atteint : Réadministrer une dose d'attaque de 0,5 mg/kg/min en une minute Augmenter la dose d'entretien à 0,1 mg/kg/min en quatre minutes Continuer avec une dose d'attaque et des perfusions d'entretien augmentées de 0,05 mg/kg/min Lorsque la fréquence cardiaque souhaitée ou le résultat recherché est atteint : Ne pas administrer la dose d'attaque Réduire la dose d'entretien incrémentielle de 0,05 mg/kg/min à 0,025 mg/kg/min ou moins Autrement, augmenter l'intervalle de temps entre les adaptations posologiques de 5 à 10 minutes.

Si l'état du patient est déstabilisé, interrompre la perfusion des produits BREVIBLOC et la reprendre à une dose inférieure. Dans le cas de l'apparition d'effets indésirables, la perfusion des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) doit être interrompue. Si une réaction se produit au point de perfusion, effectuer la perfusion à un autre endroit. Éviter l'emploi d'aiguilles à ailettes. L'emploi de perfusion de BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) pendant une durée allant jusqu'à 24 heures a été bien documenté.

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) à 10 mg/mL (en fioles de 100 mg/10 mL et en poches de solution prémélangée de 2 500 mg/250 mL) n'a pas besoin d'être dilué.

Instructions d'utilisation

Avant d'administrer tout produit pharmaceutique pour usage parentéral, il faut vérifier visuellement si la solution contient des particules ou si elle a une coloration anormale (dans la mesure permise par le contenant et la solution). Les spécimens contenant des particules visibles doivent être jetés.

BREVIBLOC injectable 10 mg/mL (fioles de 100 mg/10 mL) :

Cette forme pharmaceutique prédilué contient 10 mL de solution isosmotique prête à l'emploi à 10 mg/mL de chlorhydrate d'esmolol dans du chlorure de sodium recommandée pour l'administration intraveineuse des produits BREVIBLOC. Elle peut être utilisée pour administrer les doses d'attaque des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) par seringue manuelle pendant la préparation de la perfusion d'entretien.

SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable 10 mg/mL (poches de 250 mg/250 mL) :

Cette forme pharmaceutique prédilué contient 250 mL de solution isosmotique prête à l'emploi à 10 mg/mL de chlorhydrate d'esmolol dans du chlorure de sodium. La SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (10 mg/mL) est fournie en poches prêtes à l'emploi avec deux orifices, un orifice d'injection de médicament et un orifice d'administration. **L'orifice d'injection de médicament doit servir exclusivement à prélever un bolus initial de la poche; cet orifice n'est pas destiné à l'administration répétée de bolus. La stérilité de la poche de solution prémélangée ne peut pas être garantie si des prélèvements répétés sont effectués dans la poche. Une technique aseptique doit être utilisée pour prélever le bolus. Ne pas ajouter de médicaments additionnels à la SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable.** Chaque poche est à usage unique pour un patient et ne contient pas d'agent de conservation. Après le prélèvement initial dans la poche de SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable, il est conseillé d'utiliser la poche dans les 24 heures et de jeter toute portion non utilisée.

La SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable contient du chlorhydrate d'esmolol à une concentration de 10 mg/mL. La dose d'attaque initiale peut être prélevée à partir de l'orifice de médicament de la poche de solution prémélangée.

Dose oubliée

Cette section ne s'applique pas ici, car BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable est un médicament i.v. dont la dose est adaptée par un médecin.

Administration**ATTENTION :**

Lors de l'utilisation de la SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (10 mg/mL), ne pas utiliser de contenants en plastique pour les raccords en série. Ceci pourrait en effet causer une embolie si de l'air résiduel est aspiré du premier contenant avant que l'administration du liquide du deuxième contenant ne soit terminée.

Ne pas introduire d'additifs dans BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable.

POUR OUVRIR LA POCHE DE SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC :

Si la poche n'est pas utilisée immédiatement, la laisser dans son suremballage. Ne pas utiliser si

le suremballage a été préalablement ouvert ou endommagé. Celui-ci protège le produit de l'humidité. La poche intérieure préserve la stérilité du produit.

Déchirer le suremballage à l'encoche et sortir la poche de solution prémélangée. Il se peut que le plastique soit légèrement opaque; ce phénomène est dû à l'absorption d'humidité pendant la stérilisation. Il est normal et ne compromet pas la qualité ni l'innocuité du produit. L'opacité diminuera peu à peu.

Comprimer fermement la poche pour vérifier s'il y a des microfuites. S'il y a des fuites, jeter la poche car la stérilité du produit peut être altérée.

Effectuer une inspection visuelle du contenant. Si le protecteur de l'orifice d'administration de médicament est endommagé, détaché ou absent, jeter le contenant, car la stérilité de la solution pourrait être compromise.

Utiliser seulement si la solution est limpide, incolore ou jaune pâle, et si le plastique de protection est intact sur l'orifice d'administration. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient un précipité.

Préparation pour l'administration par voie intraveineuse :

(utiliser une technique aseptique)

1. Suspendre la poche de solution prémélangée au support à œillet.
2. Retirer le plastique de l'orifice d'administration en bas de la poche.
3. Fixer la tubulure d'administration. Consulter les directives complètes qui accompagnent le dispositif.

SURDOSAGE

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Une surdose de bêta-bloquants pourrait être associée à des effets sur le système cardiaque et le système nerveux central, au bronchospasme, au vasospasme, à l'hyperkaliémie et à l'hypoglycémie. Ces effets peuvent précipiter des signes, des symptômes, des séquelles et des complications graves (p. ex., insuffisance cardiaque et respiratoire grave, notamment le choc et le coma) et peuvent être mortels.

Les effets cardiaques sont : bradycardie†, bloc auriculo-ventriculaire (de premier, second ou troisième degré)†, rythmes jonctionnels, retards de conduction intraventriculaire, réduction de la contractilité cardiaque, hypotension†, insuffisance cardiaque (y compris le choc cardiogénique)*, arrêt cardiaque/asystole† et activité électrique sans pouls†.

Les effets sur le système nerveux central sont : dépression, crises convulsives, troubles du sommeil et de l'humeur, fatigue, léthargie et coma.

En outre, un bronchospasme, une ischémie mésentérique, une cyanose, une hyperkaliémie et

(surtout chez les enfants) une hypoglycémie pourraient se produire.

*signalé avec les produits BREVIBLOC

†événement mortel signalé avec les produits BREVIBLOC

Quelques cas de surdosage accidentel de produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) ont été observés à la suite d'erreurs de dilution, ayant entraîné le décès du patient ou une invalidité permanente. Les injections sous forme de bolus de 625 mg à 3 500 mg (12,5 – 70 mg/kg) ont été mortelles. Des patients se sont remis complètement de doses excessives atteignant 1 750 mg et administrées en l'espace d'une minute, ou de doses de 7 500 mg administrées en l'espace d'une heure en chirurgie cardiovasculaire. Il semble que les patients ayant survécu au surdosage sont ceux dont la circulation cardiovasculaire a pu être assistée jusqu'à la résolution des effets de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable.

Le patient doit faire l'objet d'une surveillance continue. La première étape du contrôle de la toxicité devrait être d'interrompre la perfusion des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol). Ensuite, en raison de sa demi-vie d'élimination d'environ neuf minutes et en fonction des effets cliniques observés, les mesures suivantes devraient également être prises :

1. *Généralités* : BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol. Des doses plus importantes d'isoprotérénol peuvent donc s'avérer nécessaires pour inverser les effets de surdosage des produits BREVIBLOC. Quoiqu'il en soit, les complications associées à des doses excessives d'isoprotérénol ne devraient pas être ignorées.
2. *Bradycardie* : administration intraveineuse d'atropine ou d'un autre agent anticholinergique. Une catécholamine qui accélère la fréquence cardiaque pourrait être indiquée, et/ou une stimulation cardiaque pourrait s'avérer nécessaire.
3. *Bloc cardiaque (second ou troisième degré)* : isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
4. *Insuffisance cardiaque globale* : traitement conventionnel tel que l'administration intraveineuse d'un diurétique et/ou d'un glycoside-digitalique. En cas de choc dû à une contractilité cardiaque inadéquate : administration intraveineuse, par exemple, de dopamine, dobutamine, isoprotérénol. Le glucagon s'est avéré utile.
5. *Hypotension (dépendant de facteurs associés)* : administration intraveineuse de liquides et/ou d'agents vasomoteurs tels que la dopamine ou la norépinéphrine.
6. *Bronchospasme* : aminophylline ou isoprotérénol ou autres bêta-2-mimétiques.
7. *Hypoglycémie* : glucose intraveineux.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) est un bêta-bloquant injectable, inhibant surtout les récepteurs bêta-1 adrénergiques. Il est dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque significative et d'effet stabilisant de membrane. BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable, administré uniquement par voie intraveineuse, a une action rapide et de courte durée.

Profil pharmacodynamique

Au cours des études électrophysiologiques chez l'homme, les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) ont produit les effets typiques des bêta-bloquants : une diminution de la fréquence cardiaque, une augmentation de la longueur du cycle sinusal, une prolongation du temps de récupération du nœud sinusal, une prolongation de l'intervalle AH au cours du rythme normal sino-auriculaire et au cours du rythme auriculaire et un allongement de la longueur de la période de Wenckebach.

Des études chez des volontaires normaux ont confirmé l'activité bêta-bloquante des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) en montrant une diminution de la fréquence cardiaque au repos et au cours d'efforts physiques et, une atténuation de l'augmentation de la fréquence cardiaque induite par l'isoprotérénol. Les taux sanguins des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) sont corrélés à l'obtention du blocage des récepteurs bêta.

Des injections de BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) injectable sous forme de bolus de 50 et 100 mg, administrées en période péroperatoire au cours d'une anesthésie générale, ont diminué la fréquence cardiaque de plus de 20 % en deux minutes et ont fait tomber la pression systolique de 17 % en cinq minutes. Ces effets ont duré dix minutes au maximum.

Des injections de BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) injectable sous forme de bolus de 100 et 200 mg, administrées 1,5 à 2 minutes avant une intubation, ont atténué la réponse provoquée par l'intubation endotrachéale sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Aucun effet n'a pu être détecté cinq minutes après l'administration de BREVIBLOC injectable.

Les composantes hémodynamiques ont été étudiées au cours de perfusions intraveineuses chez des patients ayant une fréquence cardiaque élevée et souffrant d'une maladie cardiaque ischémique aiguë (telle que l'angine de poitrine instable ou l'infarctus aigu du myocarde). Des perfusions ajustées de BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) injectable comprises entre 0,05 et 0,3 mg/kg/min ont entraîné des diminutions de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. De faibles augmentations de la pression ventriculaire gauche en fin de diastole et de la pression capillaire pulmonaire ont été signalées, mais ne présentent pas de signification clinique. L'index cardiaque a cependant diminué pour retourner à des niveaux correspondants à ceux d'avant le traitement 30 minutes après interruption de la perfusion.

La relative cardiosélectivité de BREVIBLOC injectable a été démontrée chez des patients légèrement asthmatiques. Des perfusions de BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) de 0,1, 0,2 et 0,3 mg/kg/min n'ont produit aucune augmentation significative de la résistance des voies respiratoires comparées à un placebo. À des doses de 0,3 mg/kg/min, BREVIBLOC

(chlorhydrate d'esmolol) injectable a légèrement augmenté la sensibilité bronchomotrice à l'air sec, mais ceci n'a pas été considéré cliniquement significatif.

Profil pharmacocinétique

Absorption : Le suivi des injections sous forme de bolus des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) chez des volontaires normaux a permis de déterminer les demi-vies de distribution et d'élimination qui sont respectivement de 1,4 et 10,9 minutes. Les concentrations plasmatiques des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) sont inférieures aux limites quantifiables dans les dix minutes suivant l'injection.

Distribution : À la suite d'une injection d'une dose d'attaque de 0,5 mg/kg/min en une minute, les perfusions de BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) de 0,050 à 0,3 mg/kg/min atteignent des taux sanguins à l'état d'équilibre en cinq minutes avec des taux sanguins correspondants de $1,56 \times 10^{-4}$ à $9,93 \times 10^{-4}$ mg/mL. Les taux sanguins à l'état d'équilibre augmentent de façon linéaire avec des doses situées dans l'intervalle compris entre 0,05 et 0,3 mg/kg/min. S'il n'y a pas utilisation de dose d'attaque, 30 minutes environ sont nécessaires pour atteindre des taux sanguins à l'état d'équilibre. La liaison aux protéines plasmatiques de BREVIBLOC est de 55 % tandis que la liaison de son métabolite acide n'est que de 10 %. Après arrêt de la perfusion, les taux sanguins des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) diminuent rapidement avec une demi-vie d'élimination de 9 minutes.

Métabolisme : La clairance totale des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) est d'environ 20 L/h/kg. Cette dernière étant supérieure au débit cardiaque, le métabolisme des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) ne sera donc pas limité par le débit sanguin des tissus responsables du métabolisme tels que le foie. Les volumes central et total de distribution sont respectivement de 1,9 L/kg et 3,3 L/kg.

Excrétion : Les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) sont métabolisés par des estérases érythrocytaires sanguines et/ou tissulaires en un métabolite acide et en méthanol par hydrolyse du groupe ester. Ce métabolite acide, dont l'activité bêta-bloquante est d'environ 1/1 500^e de l'activité de l'esmolol au cours d'études chez l'animal, a une demi-vie d'élimination d'environ 3,7 heures et est excrété dans les urines avec une clairance approximative équivalente au taux de filtration glomérulaire. L'excrétion du métabolite acide était nettement diminuée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, présentant une demi-vie d'élimination dix fois plus longue que celle des patients dont le système rénal fonctionne normalement, et le taux plasmatique était considérablement augmenté.

Après plusieurs heures de perfusion, à des taux pouvant aller jusqu'à 0,3 mg/kg/min, les taux de méthanol sanguins ont atteint approximativement les concentrations endogènes (< 10 µg/mL) et étaient à moins de 2 % des concentrations associées généralement à la toxicité du méthanol.

Moins de 2 % des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) est excrété inchangé dans les urines. Après 24 heures, approximativement 73 à 88 % de la dose est récupérée dans les urines sous forme de métabolite acide.

Populations et affections particulières

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) n'ont pas été établies chez l'enfant.

Gériatrie : L'innocuité et l'efficacité des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

Sexe : Aucune donnée disponible.

Race : Aucune donnée disponible.

Insuffisance hépatique : Les propriétés pharmacocinétiques de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable et de son principal métabolite ne sont pas modifiées chez les patients atteints de cirrhose hépatique.

Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une insuffisance rénale à un stade terminal, sous hémodialyse ou dialyse péritonéale, la pharmacocinétique des produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) est inchangée, sauf pour une augmentation du volume de distribution sous dialyse péritonéale. La demi-vie d'élimination du métabolite acide est augmentée de dix fois chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Fliale : Conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C.

Poche de solution prémélangée : Conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. Tenir à l'abri du gel. Éviter la chaleur excessive.

Les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) ne sont pas compatibles avec :

- solution de bicarbonate de sodium (5 %) (stabilité limitée)
- furosémide (précipitation)

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable est présenté sous deux formes différentes, BREVIBLOC injectable en fiole de 10 mL et SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable en poche de 250 mL. C'est une solution transparente, incolore à jaune pâle, stérile, non pyrogène, isosmotique de chlorhydrate d'esmolol dans du chlorure de sodium.

Composition :

	FIOLES	POCHES DE SOLUTION
PRÉMÉLANGÉE		
Forme pharmaceutique :	Solution	Solution
Concentration :	10 mg/mL	10 mg/mL
Volume :	10 mL	250 mL

Chlorhydrate d'esmolol	10 mg/mL
Acétate de sodium trihydraté USP	2,8 mg/mL
Chlorure de sodium USP	5,9 mg/mL
Acide acétique glacial USP	0,546 mg/mL
Hydroxyde de sodium, pour ajuster le pH à :	4,5 à 5,5
Acide chlorhydrique NF, pour ajuster le pH à :	4,5 à 5,5
Eau pour injection USP	q.s.

L'osmolarité calculée de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable est de 312 mOsmol/L.

Conditionnements :

Fiole unidose de BREVIBLOC injectable (10 mg/mL) :

BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) destiné à être injecté directement par voie intraveineuse est conditionné dans des fioles de 10 mL en verre ambre à une concentration de 10 mg/mL en boîtes de 25 fioles.

Poche de 250 mL de SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (10 mg/mL) :

La SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) pour injection intraveineuse directe est conditionnée en poche INTRAVIA de 250 mL sans latex et sans PVC munie de deux orifices. La poche INTRAVIA est fabriquée à l'aide d'un plastique multicouche spécial (PL 2408). Les solutions en contact avec le contenant en plastique entraînent certains composés chimiques du plastique en très petites quantités; mais les essais biologiques confirment toutefois l'innocuité des matériaux de fabrication du contenant en plastique. La SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable est fournie en boîtes de 10 poches.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

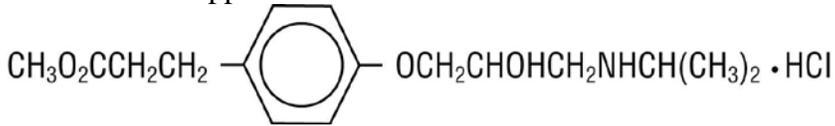
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate d'esmolol

Nom chimique : Chlorhydrate d'hydrocinnamate (±)-méthyl p-[2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy]

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₆ H₂₆ NO₄ Cl, 331,8

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Poudre blanche à blanc cassé

Solubilité : dans l'eau : supérieure à 100 mg/mL; dans l'alcool : complètement soluble

pKa : 9,5

pH : 4,5 à 5,5 (10 mg/mL)

Coefficient de partition : octanol/eau à pH 7,0 : 0,42 comparativement à 17 pour le propranolol

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez l'animal

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable (chlorhydrate d'esmolol) a une action pharmacologique de très courte durée *in vivo* en raison de sa rapide inactivation métabolique. Les études chez l'animal ont montré que cette rapide inactivation se produit par hydrolyse des fonctionnalités de l'ester méthylique dans les produits BREVIBLOC (chlorhydrate d'esmolol) en l'acide carboxylique correspondant (ASL-8123) par le sang et les estérases des tissus. Le médicament doit être administré par voie intraveineuse et une perfusion continue est requise pour obtenir une réponse pharmacologique prolongée. Les études qui suivent ont défini les paramètres pharmacocinétiques de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable et d'ASL-8123 chez l'humain et ont servi de base pour l'élaboration du schéma posologique.

Études menées chez l'humain

Veillez consulter la section de la Partie I intitulée : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ – MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

ESPÈCE	SEXE	VOIE	DL50 (mg/kg)	IC à 95 % (mg/kg)
Souris	M/F	i.v.*	92,9	86,6 à 100,2
Rat	M/F	i.v.*	70,9	59,0 à 82,0
Lapin	M/F	i.v.* environ	40	–
Chien (Beagle)	M/F	i.v.*	31,6	26,3 à 38,0
Rat	M/F	i.v.**	66,7	62,8 à 70,8
Rat	M/F	orale	8,9 g/kg	8,3 à 9,6 g/kg

* Esmolol en solution saline

** 10 % d'esmolol de formulation : propylèneglycol, alcool et tampon d'acétate de sodium.

Après administration par voie intraveineuse, toutes les morts se sont produites dans les dix minutes environ après l'administration. Les signes pharmacotoxiques comprennent : dyspnée, prostration, convulsions, vocalisations (chiens), constriction papillaire (lapins), progressant vers une dilatation papillaire (chiens et lapins) et moins fréquemment hyperpnée, hypokinésie, tremblements et sédation. Tous les signes ont disparu dans l'heure qui a suivi l'administration et aucune toxicité retardée n'a pu être observée au cours de la période de surveillance de deux semaines. Après l'administration per os, des signes pharmacotoxiques identiques ont été observés, mais les morts se sont produites jusqu'à deux jours après l'administration.

Toxicité chronique :

ESPÈCES	SEXE		DOSAGE	VOIE	DURÉE DE L'ADMINISTRATION	SIGNES DE TOXICITÉ
	M	F				
Rat (CD)	30	30	0, 12, 18, 27, 40, 60 mg/kg	Dose i.v. unique/jour	7 jours	12, 18, 27 mg/kg : activité réduite, sédation, dépression respiratoire, hyperactivité; 40, 60 mg/kg : dyspnée, prostration, convulsions, tremblements, ataxie, hyperpnée, évanouissement. Morts (toutes dans les 5 min après l'administration) : 3 (60 mg/kg), 2 (40 mg/kg).
Rat (CD)	60	60	0 (excipient), 5, 20, 40 mg/kg	Dose i.v. unique/jour	14 jours	20 et 40 mg/kg : activité motrice réduite, ataxie, défaillance respiratoire (½ à 5 min après l'administration). 40 mg/kg : mouvements involontaires, pâleur des yeux, pâleur de la peau, prostration. Morts : 1 (témoin), 5 (40 mg/kg).
Chien (Beagle)	6	6	0, 50, 100, 200, 500, 1 000 µg/kg/min	Perfusion i.v. continue	5 jours	100 µg/kg/min : sédation et diarrhée. 500 µg/kg/min : tremblements au niveau de la tête, rigidité dans les muscles. 1 000 µg/kg/min : ataxie, tremblements au niveau de la tête, rigidité dans les muscles, salivation, vomissements, démarche chancelante, désorientation, convulsions, prostration, vocalisation, ptosis. Aucune mort au cours de l'administration. Légère diminution du poids dans tous les groupes y compris les groupes témoins. Pathologie macroscopique : taches d'hémorragie au niveau des reins de 4 chiens. Aucun changement histopathologique en relation avec le médicament.
Chien (Beagle)	6	6	0 (saline), 400, 800 µg/kg/min	Perfusion i.v. continue	7 jours	800 µg/kg/min : tremblements au niveau de la tête. Morts : 1 (800 µg/kg/min) au jour 7 due à une surdose d'anesthésie.
Chien (Beagle)	12	12	0 (excipient), 100, 400, 800 µg/kg/min (solution de perfusion = 10 mg/mL)	Perfusion i.v. continue (10 mg/mL)	14 jours	800 µg/kg/min : diminution sporadique de l'activité ou vomissement chez 4 chiens. Chez l'un des mâles, on a pu observer : prostration, salivation, absence de réponse aux stimuli, désorientation, ataxie et diminution du tonus musculaire. Seuls les mâles recevant des doses élevées ont subi une perte de poids importante (5 %). Azote uréique du sang légèrement élevé chez les femelles recevant des doses importantes. Aucun changement macroscopique/microscopique dû au médicament, aucune différence observée dans le poids des organes (sauf pour le poids du foie chez les mâles recevant des doses élevées).

Le métabolite acide de l'esmolol administré chez la souris par voie intraveineuse sous forme d'un bolus en solution dans un sérum physiologique normal a donné une DL50 de 452 mg/kg (IC à 95 % : 417 à 488 mg/kg). Les signes pharmacotoxiques sont semblables à ceux observés avec l'esmolol.

Tératologie et reproduction

L'administration par voie intraveineuse d'esmolol de doses comprises entre 1,0 et 3,0 mg/kg/min chez les rats et de doses comprises entre 0,5 et 1,0 mg/kg/min chez les lapins pendant 30 minutes quotidiennement et pendant l'organogénèse n'a fourni aucun effet maternotoxique, embryotoxique ou tératogène détectable. L'administration par voie intraveineuse d'esmolol de doses de 10 mg/kg/min chez les rats et de doses 2,5 mg/kg/min chez les lapins entraîne des effets maternotoxique et embryotoxique. Par contre, à ces doses élevées aucun effet tératogène n'a pu être observé.

Irritation vasculaire

L'étude de l'irritation veineuse de l'esmolol a été effectuée en perfusant le médicament dans la veine jugulaire de chiens pendant une durée allant jusqu'à 72 heures. Les formulations contenant 10 mg/mL d'esmolol ont généralement été bien tolérées pendant 24 heures, à des vitesses de perfusion de 0,5 mg/kg/min sans entraîner d'irritations graves. Thrombophlébite, érythème et inflammation se déclenchent au cours de perfusions prolongées et lors de l'emploi des formulations non diluées. L'excipient ou le diluant du médicament ont peu contribué à l'irritation observée.

RÉFÉRENCES

1. Abrams J, Allen J, Allin D, Anderson J, Anderson S, Blanski L, Chadda K, Dibianco R, Favrot L, Gonzalez J, Horowitz L, Laddu AR, Lee R, MacCosbe P, Morganroth J, Narula O, Singh B, Singh J, Steck J, Swerdlow C, Turlapaty P, Waldo A. Efficacy and Safety of Esmolol vs Propranolol in the Treatment of Supraventricular Tachyarrhythmias -a multicenter Double-Blind Clinical Trial. *Amer Heart J* 1985;110:913-922.
2. Achari R, Drissel D, Matier WL, Hulse JD. Metabolism and Urinary Excretion of Esmolol in Humans. *J Clin Pharmacol* 1986;26:44-47.
3. Anderson S, Blanski L, Byrd RC, Das G, Engler R, Laddu A, Lee R, Rajfer S, Schroeder J, Steck J, Sung R, Turlapaty P, Williams D, Wilner G, Zoble R. Comparison of the Efficacy and Safety of Esmolol, a Short-Acting Beta-Blocker, with Placebo in the Treatment of Supraventricular Tachyarrhythmias. *Amer Heart J* 1986;111:42-48.
4. Byrd R, Sung RJ, Marks J, Parmley WW. Safety and Efficacy of Esmolol (ASL-8052: an Ultrashort-Acting Beta-Adrenergic Blocking Agent) for Control of Ventricular Rate in Supraventricular Tachycardias. *J Amer Coll Cardiol* 1984;3:394-399.
5. Gold MI, Brown M, Coverman S, Herrington C. Heart Rate and Blood Pressure Effects of Esmolol After Ketamine Induction and Intubation. *Anesthesiology* 1986;64:718-723.
6. Gray RJ, Bateman TM, Czer LSC, Conklin CM, Matloff JM. Esmolol – A New Ultrashort Acting Beta-Blocking Agent for Rapid Control of Heart Rate in Postoperative Supraventricular Tachyarrhythmias. *J Amer Coll Cardiol* 1985;5:1451-1456.
7. Gray RJ, Bateman TM, Czer LSC, Conklin C, Matloff JM. Use of Esmolol in Hypertension After Cardiac Surgery. *Amer J Cardiol* 1985;56:49F-56F.
8. Greenspan AM, Scott R, Spielman SR, Horowitz LN, Senior S, Steck J, Laddu A, Electrophysiology of Esmolol. *Amer J Cardiol* 1985;56:19F-26F.
9. Iskandrian AS, Hakki AH, Laddu AR. Effects of Esmolol on Cardiac Function: Evaluation by Noninvasive Techniques. *Amer J Cardiol* 1985;56:27F-32F.
10. Kloner RA, Kirshenbaum J, Lange R, Antman EM, Braunwald E. Experimental and Clinical Observations on the Efficacy of Esmolol in Myocardial Ischemia. *Amer J Cardiol* 1985;56:40F-48F.
11. Menkhaus PG, Reves JG, Kissin I, Alvis JM, Govier AV, Samuelson PN, Lell WA, Henling CE, Bradley E. Cardiovascular Effects of Esmolol in Anesthetized Humans. *Anesth Anal* 1985;64:327-334.
12. Murthy VS, Hwang TF, Sandage BW, Laddu AR. Esmolol and the Adrenergic Response to Perioperative Stimuli. *J Clin Pharmacol* 1986;26(Suppl A):A27-A35.
13. Murthy VS, Patel KD, Elangovan RG, Hwang TF, Solocheck SM, Steck JD, Laddu AR. Cardiovascular and Neuromuscular Effects of Esmolol During Induction of Anesthesia. *J Clin Pharmacol* 1986;26:351-357.

14. Reves JG et Flezzani P. Perioperative Use of Esmolol, *Amer J Cardiol* 1985;56-57F-62F.
15. Sinetos AL, Hulse J, Pritchett ELC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Esmolol Administered as an Intravenous Bolus. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41:112-117.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr BREVIBLOC injectable
(chlorhydrate d'esmolol)

Pr SOLUTION PRÉMÉLANGÉE
BREVIBLOC injectable
(chlorhydrate d'esmolol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Les produits BREVIBLOC sont utilisés pour maîtriser les accélérations de la fréquence cardiaque et la tension artérielle élevée pendant les interventions chirurgicales lorsqu'il existe un risque de crise cardiaque.
- Les produits BREVIBLOC sont également utilisés pour maîtriser rapidement la fréquence cardiaque chez les patients présentant un rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

Les effets de ce médicament :

Les produits BREVIBLOC appartiennent à la catégorie des bêta-bloquants, qui inhibent l'action du système nerveux involontaire sur le cœur. Les produits ont une action rapide et de courte durée.

Quand ne pas l'employer :

BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable n'est pas indiqué dans les maladies chroniques.

Les produits BREVIBLOC ne doivent pas être utilisés chez les patients :

- présentant une faible tension artérielle,
- présentant une fréquence cardiaque ralentie,
- présentant des problèmes de bloc cardiaque (bloc AV de second et de troisième degré),
- présentant une tension artérielle anormalement élevée dans les artères des poumons,
- atteints d'une maladie du stimulateur naturel (système de conduction) du cœur,

- qui prennent des médicaments pour traiter les affections cardiaques ou maintenir leur tension artérielle (voir Remarque),
- atteints d'insuffisance cardiaque,
- présentant un choc causé par une baisse de débit cardiaque,
- présentant une tumeur non traitée à une glande surrénale,
- qui sont allergiques au chlorhydrate d'esmolol ou à l'un des ingrédients non médicinaux qu'il contient (voir la section Les Ingrédients non médicinaux).

Remarque : Votre médecin déterminera si les produits BREVIBLOC doivent être administrés. Ces médicaments sont administrés uniquement par un médecin qui connaît bien leurs effets.

Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate d'esmolol

Ingrédients non médicinaux :

Acide acétique glacial USP, acide chlorhydrique NF, acétate de sodium trihydraté USP, chlorure de sodium USP, hydroxyde de sodium, eau pour injection USP

Formes pharmaceutiques :

Solution, 10 mg/mL

BREVIBLOC injectable : Fioles de 10 mL

SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable : Poches de 250 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

LES PATIENTS RECEVANT DU BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable DOIVENT ÊTRE MIS SOUS ÉTROITE SURVEILLANCE, ET UNE ATTENTION TOUTE PARTICULIÈRE DEVRA ÊTRE PORTÉE SUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE ET LA TENSION ARTÉRIELLE.

AVANT d'utiliser BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable, demandez conseil à votre médecin si :

- vous présentez une affection cardiaque ou une faible tension artérielle;
- vous présentez une maladie rénale qui empêche votre organisme d'éliminer suffisamment d'acide ou si, pour d'autres raisons, vous souffrez d'une acidose généralisée;
- votre température corporelle est inférieure à 35 °C;
- vous prenez des médicaments d'ordonnance et/ou en vente libre;
- vous avez reçu un diagnostic d'angor de Prinzmetal;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez;

- vous prenez des médicaments qui augmentent vos taux sanguins de potassium;
- vous êtes atteint d'hyperthyroïdie;
- votre volume sanguin est trop faible;
- vous présentez un trouble circulatoire périphérique;
- vous êtes atteint de psoriasis;
- vous éprouvez une faiblesse musculaire;
- vous êtes atteint d'insuffisance rénale;
- vous souffrez d'asthme, de bronchite ou de toute autre maladie qui cause un bronchospasme.

Ce médicament est destiné à une utilisation de courte durée (jusqu'à 24 heures).

Surdosage

S'il y a surdosage, communiquer avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même s'il n'y a pas de symptômes apparents.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Demandez conseil à votre médecin si vous prenez un médicament d'ordonnance ou en vente libre, en particulier l'un des médicaments suivants :

- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la clonidine, la guanfacine, la moxonidine et la réserpine;
- médicaments utilisés pour traiter des problèmes de rythme du cœur, une douleur à la poitrine (angine) ou une insuffisance cardiaque (p. ex. : vérapamil, diltiazem, digoxine);
- médicaments utilisés pour traiter le diabète, dont l'insuline et les médicaments pris par la bouche;
- antidépresseurs « tricycliques » (p. ex. : imipramine et amitriptyline) ou tout autre médicament pour traiter des troubles mentaux;
- épinéphrine (p. ex. : EpiPen injectable), utilisée pour traiter des réactions allergiques;
- COUMADIN (warfarine), utilisée pour éclaircir le sang;
- morphine, utilisée comme anti-douleur puissant;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypotension (p. ex. : norépinéphrine, épinéphrine et dopamine) qu'on administre généralement dans un hôpital;
- médicaments utilisés pour traiter l'asthme (p. ex. : isoprotérénol et terbutaline);
- chlorure de suxaméthonium (également nommé succinylcholine ou scoline), utilisé comme relaxant musculaire et anesthésique par inhalation. Les produits BREVIBLOC pourraient prolonger les effets de certains médicaments que vous pourriez recevoir pendant une anesthésie et une chirurgie;
- fingolimid, utilisé pour traiter la sclérose en plaques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre médecin décidera de la dose de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable que vous recevrez.

L'innocuité et l'efficacité de BREVIBLOC injectable/SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable n'ont pas été établies chez les enfants (de moins de 18 ans) et chez les personnes âgées (de 65 ans et plus).

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
	Cas grave seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent	Faible tension artérielle (avec étourdissements, vertiges ou transpiration excessive)		✓
Fréquent	Fréquence cardiaque ralentie		✓
	Fréquence cardiaque anormale et essoufflement		✓
	Nausées	✓	
	Vomissements	✓	
	Inflammation de la peau ou durcissement au point de perfusion	✓	
	Céphalées		✓
	Étourdissements		✓
	Somnolence		✓
	Confusion		✓
	Agitation		✓
	Fatigue		✓
	Dyspnée (essoufflement)		✓
	Peu fréquent	Extrasystoles ventriculaires (palpitations cardiaques)	
Troubles de la vision		✓	
Douleur abdominale		✓	
Constipation	✓		
Dyspepsie (maux de ventre ou indigestion)	✓		
Sécheresse de la bouche		✓	
Décoloration de la peau		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
	Cas grave seulement	Dans tous les cas	
Faiblesse (asthénie)		✓	
Peu fréquent			
Fièvre ou frissons, sueurs froides		✓	
Douleurs musculosquelettiques (douleur à la région scapulaire centrale) – (douleur aux muscles/tendons, y compris autour des omoplates et des côtes)		✓	
Syncope (évanouissement)		✓	
Convulsions		✓	
Troubles de la parole		✓	
Pensées anormales		✓	
Anxiété		✓	
Irritabilité		✓	
Miction (action d'uriner) difficile ou douloureuse		✓	
Respiration sifflante		✓	
Râles ou ronchi (bruits inhabituels de la respiration)		✓	
Congestion nasale		✓	
Pâleur ou rougeurs		✓	
Sensation d'engourdissement, de brûlure ou de picotements		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de BREVIBLOC injectable / SOLUTION PRÉMÉLANGÉE BREVIBLOC injectable, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Pour la fiole, conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C.

Pour la poche de solution prémélangée, conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. Tenir à l'abri du gel. Éviter la chaleur excessive.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1 866 234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur :
 - Par télécopieur sans frais : 1 866 678-6789
 - Par la poste :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Corporation Baxter, au :

1 888 719-9955

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter, Mississauga (Ontario)

Brevibloc, Solution prémélangée Brevibloc et IntraVia sont des marques de commerce déposées de Baxter International Inc.

Les autres marques de commerce, noms de produit ou illustrations apparaissant dans le présent document appartiennent à leur propriétaire respectif.

Dernière révision : 3 novembre 2016