

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**для медицинского применения лекарственного средства**

**БИБЛОК**  
**(BIBLOCK)**

**Состав:**

*действующее вещество:* эсмолола гидрохлорид;

1 мл содержит эсмолола гидрохлорида 10 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия ацетат, тригидрат; кислота уксусная ледяная; натрия хлорид; натрия гидроксид; кислота хлористоводородная концентрированная; вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная жидкость, бесцветная или светло-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Селективные блокаторы бета-адренорецепторов.

Код АТХ С07А В09.

**Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.**

Эсмолола гидрохлорид – это бета-селективный (кардиоселективный) блокатор адренергических рецепторов без значительной внутренней симпатомиметической или мембраностабилизирующей активности при применении в терапевтических дозах.

Эсмолола гидрохлорид химически связан с феноксипропаноламиновым классом бета-блокаторов. Препарат БИБЛОК обладает быстрым началом действия, очень короткой его продолжительностью, благодаря чему дозу можно быстро корректировать.

Когда применяют соответствующую насыщающую дозу, равновесные концентрации в крови достигаются в течение 5 минут. Однако терапевтический эффект достигается раньше, чем стабильные плазменные концентрации. Скорость инфузии может быть откорректирована для получения желаемого фармакологического эффекта.

Препарат БИБЛОК обладает гемодинамическими и электрофизиологическими свойствами бета-блокаторов:

- снижение частоты сердечных сокращений во время отдыха и физических упражнений;
- снижение повышенной частоты сердечных сокращений, вызванной изопреналином;
- увеличение времени восстановления синоатриального узла;
- задержка атриовентрикулярной проводимости;
- пролонгация АВ-интервала при нормальном синусовом ритме и при стимуляции предсердия без задержки в ткани Гиса – Пуркинье;
- удлинение времени PQ, индукция АВ-блокады II степени;
- пролонгация функционального рефрактерного периода предсердий и желудочков;
- отрицательный инотропный эффект со снижением фракции выброса;
- снижение артериального давления.

**Фармакокинетика.**

Кинетические параметры эсмолола у здоровых взрослых линейны, плазматическая концентрация пропорциональна дозе. Если насыщающую дозу не применяют, то

равновесная концентрация в крови достигается в течение 30 минут при дозах от 50 до 300 мкг/кг/мин. Период полураспределения эсмолола гидрохлорида очень короткий – около 2 минут. Объем распределения составляет 3,4 л/кг.

Эсмолола гидрохлорид метаболизируется в эритроцитах путем гидролиза эфирной группы под воздействием эстеразы до кислотного метаболита (ASL-8123) и метанола. Метаболизм эсмолола гидрохлорида независим, когда доза составляет от 50 до 300 мкг/кг/мин. БИБЛОК связывается с протеинами плазмы крови человека на 55 %, а кислотный метаболит – только на 10 %.

Время полувыведения после внутривенного введения составляет около 9 минут. Общий клиренс составляет 285 мл/кг/мин; он не зависит от циркуляции в печени или любом другом органе. Эсмолола гидрохлорид выводится почками: частично в неизменной форме (менее 2 % введенного количества), частично в виде кислотного метаболита, обладающего слабой (менее 0,1 % таковой у эсмолола) бета-блокирующей активностью. Кислотный метаболит выводится с мочой, период его полувыведения составляет около 3,7 часа.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Наджелудочковая тахикардия, включая мерцательную аритмию, трепетание предсердий и синусовую тахикардию.

Тахикардия и артериальная гипертензия в периоперационный период.

БИБЛОК показан при наджелудочковой тахикардии (за исключением синдромов преждевременного возбуждения желудочков) и для быстрого контроля желудочкового ритма у пациентов с мерцательной аритмией или трепетанием предсердий в перед- и послеоперационный период или при других обстоятельствах, когда желателен краткосрочный контроль желудочкового ритма при помощи препарата короткого действия. БИБЛОК также показан при тахикардии и артериальной гипертензии в периоперационный период и при некомпенсаторной синусовой тахикардии, если, по мнению врача, степень тахикардии требует особого вмешательства. БИБЛОК не предназначен для применения при хронических состояниях.

#### ***Противопоказания.***

- Тяжелая синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений меньше 50 ударов в минуту);
- синдром дисфункции синусового узла;
- нарушение атриовентрикулярной и синоаурикулярной проводимости; АВ-блокада II-й или III-й степени;
- кардиогенный шок;
- тяжелая гипотензия;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- детский возраст (до 18 лет);
- грудное вскармливание;
- гиперчувствительность к составляющим препарата или другим бета-блокаторам (возможна перекрестная чувствительность между бета-блокаторами);
- одновременное внутривенное введение антагонистов кальциевых каналов, когда сердечные эффекты другого препарата еще продолжаются;
- одновременное или недавнее внутривенное введение верапамила (препарат БИБЛОК нельзя вводить в течение 48 часов после прекращения применения верапамила);
- феохромоцитомы, при отсутствии ее лечения;
- легочная гипертензия;

- острый приступ астмы;
- метаболический ацидоз.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Осторожность требуется каждый раз, когда препарат БИБЛОК применяют с другими антигипертензивными средствами или средствами, которые могут вызвать гипотензию или брадикардию: могут усиливать терапевтические эффекты препарата БИБЛОК или побочные эффекты гипотензии либо брадикардии.

Антагонисты кальция, такие как верапамил и, в меньшей степени, дилтиазем, могут оказывать отрицательное влияние на сократимость и АВ-проводимость. Комбинацию не следует назначать пациентам с нарушениями проводимости, и препарат БИБЛОК не следует назначать в течение 48 часов после прекращения применения верапамила.

Антагонисты кальция, такие как производные дигидропиридина (например, нифедипин), повышают риск гипотензии. У пациентов с сердечной недостаточностью лечение бета-блокаторами может привести к остановке сердца. Рекомендуется осторожное титрирование БИБЛОКа и надлежащий гемодинамический мониторинг.

Одновременное применение препарата БИБЛОК, антиаритмических препаратов I класса (таких как дизопирамид, хинидин) и амиодарона может усилить внутрисердечную проводимость и индуцировать отрицательный инотропный эффект.

Одновременное применение препарата БИБЛОК и инсулина или пероральных противодиабетических препаратов может усиливать эффект снижения уровня сахара в крови (особенно это касается неселективных бета-блокаторов). Бета-адренергическая блокада может предупредить появление такого признака гипогликемии, как тахикардия, но другие проявления, такие как головокружение и потливость, не будут подвергаться влиянию.

Анестетики. Если объемный статус пациента не определен или одновременно применяются антигипертензивные препараты, возможно ослабление рефлекторной тахикардии и повышение риска гипотензии. Продолжение бета-блокады снижает риск возникновения аритмии во время индукции и интубации. Если пациент дополнительно к БИБЛОКу получает бета-блокирующий препарат, следует сообщить об этом анестезиологу. Дозировку каждого препарата при необходимости можно изменять для поддержания желаемой гемодинамики.

Комбинация препарата БИБЛОК с ганглиоблокаторами может повысить гипотензивный эффект.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут уменьшать гипотензивное действие бета-блокаторов.

Особую осторожность следует проявлять при применении флоктафенина или амисульприда одновременно с бета-блокаторами.

Одновременное применение трициклических антидепрессантов (таких как имипрамин и amitриптилин), барбитуратов или фенотиазинов (таких как хлорпромазин), а также других антипсихотических средств (таких как клозапин) может усилить эффект снижения артериального давления. Чтобы избежать неожиданной гипотензии, дозировку препарата БИБЛОК следует корректировать в сторону уменьшения.

При применении бета-блокаторов пациенты с риском развития анафилактических реакций могут быть более реактивными в отношении влияния аллергена (случайного, диагностического или терапевтического). Пациенты, получающие бета-блокаторы, могут не отвечать на обычные дозы адреналина, применяемые для лечения анафилактических реакций.

Бета-блокаторы, включая препарат БИБЛОК, вызывали мышечную слабость, поэтому они теоретически способны уменьшать эффективность антихолинэстеразных средств при лечении мышечной слабости.

Симпатомиметические препараты могут нейтрализовать влияние бета-адренергических блокаторов при одновременном применении. Доза каждого средства может потребовать коррекции на основании ответа пациента. Может быть целесообразным применение альтернативных лекарственных средств.

Препараты, стимулирующие выброс катехоламинов, например резерпин, при введении вместе с бета-блокаторами могут давать аддитивный эффект. Пациентов, которые одновременно получают БИБЛОК и препараты, стимулирующие выброс катехоламинов, следует тщательно обследовать по поводу наличия доказательств гипотензии или четкой брадикардии, которые могут привести к головокружению, потере сознания, или ортостатической гипотензии.

Применение бета-блокаторов с моксонидином или альфа-2-агонистами (например, клонидином) повышает риск рикошетной гипертензии. Если клонидин или моксонидин применяют в комбинации с бета-блокатором и необходимо прекратить терапию обеими препаратами, первым следует прекратить применение бета-блокатора, а затем клонидина или моксонидина через несколько дней.

Применение бета-блокаторов с производными рожков может привести к тяжелому сужению периферических сосудов и артериальной гипертензии.

Данные исследований взаимодействия препарата БИБЛОК и варфарина доказывают, что их одновременное применение не приводит к изменению плазматических уровней варфарина. Однако концентрации препарата БИБЛОК при одновременном применении с варфарином были выше.

При одновременном внутривенном введении дигоксина и препарата БИБЛОК здоровым добровольцам иногда наблюдалось повышение уровня дигоксина в крови на 10–20 %. Одновременное применение сердечных гликозидов и препарата БИБЛОК может удлинять время АВ-проводимости. Дигоксин не влияет на фармакокинетику препарата БИБЛОК.

В ходе исследований взаимодействия морфина и препарата БИБЛОК при внутривенном введении здоровым добровольцам влияния препарата БИБЛОК на уровень морфина в крови отмечено не было. Равновесный уровень препарата БИБЛОК в крови вырос на 46 %, но никакие другие фармакокинетические параметры не менялись.

Влияние препарата БИБЛОК на продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной суксаметония хлоридом или мивакурием, исследовалось у пациентов в процессе хирургических операций. БИБЛОК не влиял на скорость развития нервно-мышечной блокады, вызванной суксаметония хлоридом, но ее продолжительность продлевалась от 5 до 8 минут. БИБЛОК умеренно увеличивал клиническую продолжительность (на 18,6 %) действия мивакурия и индекс восстановления после его введения (на 6,7 %).

Хотя взаимодействия, наблюдавшиеся в ходе исследований с применением варфарина, дигоксина, морфина, суксаметония хлорида или мивакурия, не имеют клинической значимости, дозу препарата БИБЛОК следует осторожно титровать для пациентов, получающих одновременное лечение этими препаратами.

При одновременном применении с сульфипиразоном возможно ослабление антигипертензивных эффектов бета-блокаторов.

### ***Особенности применения.***

Рекомендуется постоянно контролировать артериальное давление и работу сердца при помощи ЭКГ у всех пациентов, получающих препарат БИБЛОК.

Применение препарата БИБЛОК для контроля желудочкового ответа у пациентов с наджелудочковой аритмией следует проводить с осторожностью, если у пациента имеются гемодинамические нарушения или он принимает другие средства, снижающие нижеуказанные функции: периферическое сопротивление, наполнение миокарда,

сократимость миокарда или передача электрического импульса в миокарде. Несмотря на быстрое начало и окончание действия препарата БИБЛОК, могут возникать тяжелые реакции, в том числе потеря сознания, кардиогенный шок, остановка сердца. Сообщалось о нескольких летальных исходах в сложных клинических случаях, когда препарат БИБЛОК, вероятно, применяли для контроля желудочкового ритма.

Чаще всего наблюдается такой побочный эффект, как дозозависимая гипотензия, но может возникнуть при применении любой дозы. Гипотензия может быть тяжелой. В случае развития гипотензии следует снизить скорость инфузии или, при необходимости, прекратить введение. Гипотензия, как правило, обратная (в течение 30 минут после прекращения введения препарата БИБЛОК). В некоторых случаях могут потребоваться дополнительные меры по восстановлению давления. Необходимо соблюдать особую осторожность при подборе дозировки и в течение поддерживающей инфузии пациентам с низким систолическим артериальным давлением.

При применении препарата БИБЛОК отмечали случаи брадикардии, в том числе тяжелой брадикардии, и остановки сердца. Препарат БИБЛОК следует применять с особой осторожностью пациентам с низким уровнем частоты сердечных сокращений до лечения и только тогда, когда ожидаемая потенциальная польза превышает риск.

Препарат БИБЛОК противопоказан пациентам с уже имеющейся тяжелой синусовой брадикардией. Если частота пульса снижается до менее чем 50–55 ударов в минуту в состоянии покоя и пациент ощущает симптомы, связанные с брадикардией, следует уменьшить дозу или прекратить введение.

Симпатическая стимуляция необходима для поддержки кровообращения при застойной сердечной недостаточности. Бета-блокада несет потенциальную опасность дальнейшего подавления сократимости миокарда и ускорения развития тяжелой недостаточности. Длительная депрессия миокарда в результате применения бета-блокаторов в течение определенного периода времени может в некоторых случаях приводить к сердечной недостаточности.

Следует проявлять осторожность при применении препарата БИБЛОК пациентам с нарушениями функции сердца. При первых симптомах угрозы сердечной недостаточности БИБЛОК (эсмолола гидрохлорид) следует отменить. Хотя, исходя из короткого времени полувыведения, может быть достаточно отмены препарата, также можно рассмотреть специфическое лечение. Препарат БИБЛОК противопоказан пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Из-за отрицательного влияния на время возбуждения бета-блокаторы можно применять пациентам с блокадой сердца первой степени или другими нарушениями сердечной проводимости только с осторожностью.

Препарат БИБЛОК следует назначать с осторожностью и только после предварительного применения блокаторов альфа-рецепторов пациентам с феохромоцитомой.

Требуется осторожность при применении препарата БИБЛОК для лечения артериальной гипертензии после индуцированной гипотермии.

Пациентам с бронхоспастической болезнью вообще не следует назначать бета-блокаторы. Исходя из относительной бета<sub>1</sub>-селективности и титрованности БИБЛОК с осторожностью можно применять пациентам с бронхоспастической болезнью. Однако ввиду того, что бета<sub>1</sub>-селективность не абсолютна, БИБЛОК следует тщательно титровать до определения наименьшей эффективной дозы. В случае бронхоспазма инфузию следует незамедлительно прекратить и при необходимости ввести бета<sub>2</sub>-агонист.

Если пациент уже получает средство, стимулирующее бета<sub>2</sub>-рецепторы, может возникнуть необходимость пересмотра дозы этого средства.

Препарат БИБЛОК следует применять с осторожностью пациентам с хрипами или астмой в анамнезе.

Препарат БИБЛОК следует применять с осторожностью пациентам с сахарным диабетом или в случае подозреваемой либо фактической гипогликемии. Бета-блокаторы могут маскировать продромальные симптомы гипогликемии, такие как тахикардия. Однако головокружение и потливость не будут подвергаться влиянию. Одновременное применение бета-блокаторов и противодиабетических препаратов может усиливать эффект противодиабетических средств (снижение глюкозы в крови).

Реакции в месте инфузии отмечаются при применении препарата БИБЛОК как в концентрации 10 мг/мл, так и 20 мг/мл. Эти реакции включают раздражение и воспаление в месте инфузии, а также более тяжелые реакции, такие как тромбофлебит, некроз и образование волдырей, в частности при экстравазации. Следует избегать инфузии в вены малого диаметра или с применением катетера типа «бабочка». В случае развития реакции в месте инфузии следует использовать альтернативное место для инфузии.

Бета-блокаторы могут повышать частоту и продолжительность приступов стенокардии у пациентов со стенокардией Принцметала по причине беспрепятственного спазма коронарной артерии, опосредованного альфа-рецептором. Таким пациентам вообще нельзя назначать неселективные бета-блокаторы, а бета<sub>1</sub>-селективные блокаторы можно назначать только с чрезвычайной осторожностью.

У гиповолемических пациентов препарат БИБЛОК может ослаблять рефлекторную тахикардию и повышать риск сосудистой недостаточности. Поэтому таким пациентам препарат БИБЛОК следует применять с осторожностью.

Пациентам с периферическими циркуляторными расстройствами (болезнь или синдром Рейно, перемежающаяся хромота) бета-блокаторы следует применять с большой осторожностью из-за риска обострения этих заболеваний.

Применение некоторых бета-блокаторов, особенно для внутривенного введения, в том числе препарата БИБЛОК, было связано с повышением уровней сывороточного калия и гиперкалиемией. Такой риск повышается у пациентов с факторами риска, такими как нарушение функции почек и проведение гемодиализа.

Сообщалось, что бета-блокаторы, включая БИБЛОК, способствуют развитию гиперкалиемического почечного канальцевого ацидоза. Кроме того, ацидоз обычно может сопровождаться сниженной сократимостью миокарда. БИБЛОК следует с осторожностью применять пациентам с метаболическим ацидозом.

Бета-блокаторы могут увеличивать чувствительность к аллергенам и серьезность анафилактических реакций. Пациенты, получающие бета-блокаторы, могут не отвечать на обычные дозы адреналина, применяемые для лечения анафилактических реакций или анафилактоидных реакций.

Бета-блокаторы были связаны с развитием псориаза или псориазоподобных высыпаний и обострением псориаза. Пациентам с псориазом в личном или семейном анамнезе следует назначать бета-блокаторы только после тщательного анализа ожидаемой пользы и риска.

Бета-блокаторы, включая БИБЛОК, вызывали мышечную слабость. БИБЛОК следует применять с осторожностью пациентам с миастенией гравис.

Такие бета-блокаторы, как пропранолол и метопролол, могут маскировать некоторые клинические признаки гипертиреоза (например, тахикардию). Резкое прекращение лечения бета-блокаторами у пациентов с риском развития или подозрением на развитие тиреотоксикоза может вызвать тиреотоксический криз, и такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Пациентов пожилого возраста следует лечить с осторожностью. В целом, выбор дозы для пациентов пожилого возраста следует проводить с осторожностью, начиная с самых низких из рекомендованного диапазона доз, учитывая большую частоту снижения почечной или сердечной функции, сопутствующие заболевания и лечение другими лекарственными средствами.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Специальные предостережения для пациентов с нарушением функции печени отсутствуют, поскольку БИБЛОК метаболизируется эстеразами эритроцитов.

Это лекарственное средство содержит около 1,22 ммоль (или 28 мг) натрия в одном флаконе. Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с контролем натрия.

### ***Применение в период беременности или грудного вскармливания.***

Данные о применении эсмолола гидрохлорида беременным женщинам ограничены. Эсмолола гидрохлорид не рекомендуется применять во время беременности.

Рассматривая возможность применения препарата в течение позднего периода беременности, следует учитывать побочное действие на плод и новорожденного (особенно гипогликемию, гипотензию и брадикардию).

Если лечение препаратом БИБЛОК считается необходимым, следует контролировать маточно-плацентарное кровообращение и рост плода.

Сообщалось, что применение препарата в II и III триместрах беременности или во время родов вызывало брадикардию плода, продолжавшуюся после прекращения инфузии препарата. В случае если беременные женщины получают лечение непосредственно перед родами, действие бета-блокаторов может сохраняться у новорожденных в течение нескольких дней после рождения и может приводить к клинически значимой брадикардии, нарушению дыхания, гипогликемии и артериальной гипотензии. Новорожденный ребенок нуждается в тщательном наблюдении.

Неизвестно, выделяется ли БИБЛОК в грудное молоко. Нельзя исключить существование риска для новорожденных/младенцев.

Применение БИБЛОКа женщинам при грудном вскармливании противопоказано.

### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.***

Применяется в условиях стационара.

### ***Способ применения и дозы.***

Препарат – это готовый к использованию раствор с концентрацией 10 мг/мл, рекомендованной для внутривенного введения. Его можно применять для введения нагрузочных или болюсных доз при помощи ручного шприца.

#### Наджелудочковая тахикардия

Эффективная доза БИБЛОКа для лечения наджелудочковой тахикардии составляет от 50 до 200 мкг/кг/мин, хотя применялись и дозы до 300 мкг/кг/мин. Для некоторых пациентов достаточно было дозы 25 мкг/кг/мин. При наджелудочковой тахикардии дозу БИБЛОКа можно подобрать индивидуально путем титрования, при котором каждый следующий шаг состоит из нагрузочной дозы и последующего введения поддерживающей дозы.

#### *Схема начала лечения и поддерживающей терапии.*

Введение нагрузочной дозы 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты, далее – введение поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин в течение 4 минут.\*

#### Положительный ответ

Введение поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин.

#### Недостаточный ответ в течение 5 минут

Повторить введение дозы 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты.

Повысить поддерживающую дозу до 100 мкг/кг/мин в течение 4 минут.

Положительный ответ

Введение поддерживающей дозы  
100 мкг/кг/мин.

Недостаточный ответ в течение 5 минут

Повторить введение дозы 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты.

Повысить поддерживающую дозу до 150 мкг/кг/мин в течение 4 минут.

Положительный ответ

Введение поддерживающей дозы  
150 мкг/кг/мин.

Недостаточный ответ в течение 5 минут

Повторить введение дозы 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты. Повысить поддерживающую дозу до 200 мкг/кг/мин в течение 4 минут.

\* После достижения желаемого безопасного значения частоты сердечных сокращений (например, при снижении артериального давления), нагрузочную инфузию прекращают и снижают базовый интервал доз поддерживающей инфузии с 50 мкг/кг/мин до 25 мкг/кг/мин или ниже. В случае необходимости можно увеличить интервал между шагами титрования с 5 до 10 минут.

Примечание: при введении поддерживающих доз выше 200 мкг/кг/мин не наблюдалась значительная польза, а безопасность введения доз выше 300 мкг/кг/мин не изучалась.

Нагрузочная доза и поддерживающая доза препарата БИБЛОК, которые вводятся пациентам с разной массой тела, приводятся в таблице 1 и таблице 2 соответственно.

Таблица 1

Объем препарата БИБЛОК 10 мг/мл, необходимый в качестве начальной нагрузочной дозы  
500 мкг/кг/мин

Объем (мл)	Масса тела пациента (кг)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

Таблица 2

Объем препарата БИБЛОК 10 мг/мл, необходимый для поддерживающих доз при скорости инфузии от 12,5 до 300 мкг/кг/мин

Масса тела пациента (кг)	Скорость инфузии						
	12,5 мкг/кг/мин.	25 мкг/кг/мин	50 мкг/кг/мин	100 мкг/кг/мин	150 мкг/кг/мин	200 мкг/кг/мин	300 мкг/кг/мин
	Количество, вводимое за 1 час для достижения дозы						
40	3 мл/час	6 мл/час	12 мл/час	24 мл/час	36 мл/час	48 мл/час	72 мл/час
50	3,75 мл/час	7,5 мл/час	15 мл/час	30 мл/час	45 мл/час	60 мл/час	90 мл/час
60	4,5 мл/час	9 мл/час	18 мл/час	36 мл/час	54 мл/час	72 мл/час	108 мл/час
70	5,25 мл/час	10,5 мл/час	21 мл/час	42 мл/час	63 мл/час	84 мл/час	126 мл/час
80	6 мл/час	12 мл/час	24 мл/час	48 мл/час	72 мл/час	96 мл/час	144 мл/час
90	6,75 мл/час	13,5 мл/час	27 мл/час	54 мл/час	81 мл/час	108 мл/час	162 мл/час
100	7,5 мл/час	15 мл/час	30 мл/час	60 мл/час	90 мл/час	120 мл/час	180 мл/час
110	8,25 мл/час	16,5 мл/час	33 мл/час	66 мл/час	99 мл/час	132 мл/час	198 мл/час
120	9 мл/час	18 мл/час	36 мл/час	72 мл/час	108 мл/час	144 мл/час	216 мл/час

Режимы дозирования в случае периоперационного применения при тахикардии и артериальной гипертензии

- При интраоперационном лечении – во время анестезии, когда необходим незамедлительный контроль, болюсно вводят дозу 80 мг в течение 15–30 секунд, а после этого вводят дозу 150 мкг/кг/мин. Титруют скорость инфузии, как указано выше, до 300 мкг/кг/мин. Объем инфузии, необходимый для пациентов с разной массой тела, приведен в таблице 2.

- После пробуждения пациента от анестезии БИБЛОК вводят в дозе 500 мкг/кг/мин в течение 4 минут и далее в дозе 300 мкг/кг/мин. Объем инфузии, необходимый для пациентов с разной массой тела, приведен в таблице 2.

- В послеоперационных ситуациях, когда достаточно времени для титрования, перед каждым этапом титрования вводят нагрузочную дозу 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты для получения быстрого действия. Используют шаги титрования 50, 100, 150, 200, 250 и 300 мкг/кг/мин в течение 4 минут и останавливаются после достижения желаемого терапевтического эффекта. Объем инфузии, необходимый для пациентов с разной массой тела, приведен в таблице 2.

Потенциальные эффекты, которые следует учитывать при дозировке препарата БИБЛОК.

В случае побочных реакций дозу БИБЛОКа можно уменьшить или отменить лечение. Фармакологические побочные реакции проходят в течение 30 минут.

Если на участке введения развивается местная реакция, следует изменить участок на альтернативный и соблюдать осторожность, чтобы предупредить кровоизлияние.

Применение БИБЛОКа в течение свыше 24 часов полностью не изучено. Поэтому инфузии продолжительностью свыше 24 часов можно проводить только с осторожностью. Желательно прекращать инфузию постепенно из-за риска развития рикошетной тахикардии и рикошетной гипертензии. Как и в случае применения других бета-блокаторов, учитывая невозможность исключения развития эффектов отмены, следует проявлять осторожность при внезапном прекращении введения препарата БИБЛОК пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Замена препарата БИБЛОК альтернативными средствами

По достижении желаемого контроля частоты сердечных сокращений и стабильности клинического состояния пациентов возможен переход на альтернативные антиаритмические препараты или антагонисты кальция.

*Уменьшение дозы*

Когда препарат БИБЛОК заменяется альтернативными средствами, врач должен тщательно изучить инструкцию для медицинского применения избранного альтернативного лекарственного средства и уменьшить дозу препарата БИБЛОК:

- в течение первого часа после введения первой дозы препарата скорость инфузии БИБЛОКа снижают в половину (на 50 %).
- после второй дозы альтернативного препарата проверяют ответ пациента и в случае достижения в течение первого часа удовлетворительного контроля инфузию БИБЛОКа прекращают.

Дополнительная информация по дозировке

Как только достигнут желаемый терапевтический эффект или конечная безопасная точка (например, снижение артериального давления), нагрузочную дозу исключают, а базовую дозу снижают до 12,5–25 мкг/кг/мин. Также можно увеличить интервалы между шагами титрования с 5 до 10 минут.

Если частота сердечных сокращений или артериальное давление быстро достигают безопасного предела или переходят его, БИБЛОК следует отменить. В случае увеличения частоты сердечных сокращений или артериального давления до неприемлемого уровня лечение начинают снова с более низкой дозы без введения нагрузочной дозы.

Отдельные группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

Лечение пациентов пожилого возраста следует проводить с осторожностью, начиная с более низкой дозы.

#### Пациенты с почечной недостаточностью

Требуется осторожность при введении препарата БИБЛОК путем инфузии пациентам с почечной недостаточностью, поскольку кислотный метаболит препарата БИБЛОК выводится из организма неизменным почками. Выведение кислотного метаболита значительно снижается у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности с примерно десятикратным увеличением периода полувыведения по сравнению с нормальным показателем, а также значительным повышением плазменных уровней.

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

В случае печеночной недостаточности особые меры предосторожности не требуются, поскольку главную роль в метаболизме препарата БИБЛОК играют эстеразы эритроцитов.

#### **Дети.**

Безопасность и эффективность применения БИБЛОКа детям (в возрасте до 18 лет) не установлены, поэтому невозможно предоставить рекомендации по дозировке для этой популяции.

#### ***Передозировка.***

Были случаи неумышленной значительной передозировки концентрированных растворов препарата БИБЛОК. Некоторые из этих случаев были летальными, а другие приводили к стойкой потере трудоспособности. Нагрузочные дозы 625 мг до 2,5 г (12,5–50 мг/кг) были летальными.

#### Симптомы

В случае передозировки могут возникнуть следующие симптомы: тяжелая гипотензия, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца, бронхоспазм, дыхательная недостаточность, потеря сознания с развитием комы, судороги, тошнота, рвота, гипогликемия и гиперкалиемия.

#### Лечение

Учитывая, что приблизительное время полувыведения короткое и составляет 9 минут, первым этапом лечения токсичности должно быть прекращение инфузии БИБЛОКа. Время, в течение которого исчезают симптомы передозировки, зависит от введенного количества препарата БИБЛОК (более 30 минут при применении препарата в терапевтических дозах). Может быть необходимо искусственное дыхание. Затем, в зависимости от клинических эффектов, можно принять нижеуказанные общие меры.

**Брадикардия:** внутривенное введение атропина или другого антихолинергического препарата. Если терапевтические меры недостаточны для устранения брадикардии, может понадобиться применение кардиостимулятора.

**Бронхоспазм:** ингаляционное введение бета<sub>2</sub>-симпатомиметиков. Если этого недостаточно, требуется внутривенное введение бета<sub>2</sub>-симпатомиметиков или аминофилина.

**Симптоматическая гипотензия:** внутривенное введение жидкостей и/или прессоров.

**Сердечно-сосудистая депрессия или кардиогенный шок:** может потребоваться введение диуретиков или симпатомиметиков. Доза симпатомиметиков (в зависимости от симптомов: добутамин, допамин, норадреналин, изопреналин и пр.) зависит от терапевтического эффекта.

В случае необходимости дальнейшего лечения может возникнуть необходимость во внутривенном введении следующих препаратов (в зависимости от клинической ситуации и оценки врача):

- атропин;
- инотропные средства;

- ионы кальция.

### ***Побочные реакции.***

В случае возникновения нежелательных эффектов следует уменьшить дозу препарата БИБЛОК или прекратить его применение.

Большинство побочных эффектов были легкими и обратимыми. Основным побочным эффектом была артериальная гипертензия. Нижеуказанные нежелательные эффекты представлены в соответствии с системами органов по MedDRA и их частотой.

Частота возникновения нежелательных эффектов классифицируется следующим образом:

очень часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );

очень редко ( $< 1/10000$ );

неизвестно (нельзя оценить на основании существующих данных).

Со стороны иммунной системы: неизвестно – реакции гиперчувствительности.

Расстройства метаболизма: часто – анорексия; неизвестно – гиперкалиемия, метаболический ацидоз.

Со стороны психики: часто – депрессия, тревожность; нечасто – аномальное мышление, раздражительность.

Со стороны центральной нервной системы: часто – головокружение (головокружение и потливость в сочетании с симптоматической гипотензией), сонливость, головная боль, парестезия, спутанность сознания, нарушение внимания, возбуждение; нечасто – синкопе, судороги, расстройства речи, слабость.

Расстройства органов зрения: нечасто – нарушение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – гипотензия; нечасто – брадикардия, атриовентрикулярная блокада, повышение давления в легочной артерии, сердечная недостаточность, желудочковые экстрасистолы, узловой ритм, стенокардия, периферическая ишемия, бледность, приливы, боль в груди; очень редко – синусовая пауза, асистолия, тромбофлебит (в сочетании с реакциями в месте инъекции и инфузии); неизвестно – ускоренный идиовентрикулярный ритм, спазм коронарных артерий, остановка сердца.

Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства: нечасто – диспноэ, отек легких, бронхоспазм, дыхание с присвистом, заложенность носа, хрипы.

Со стороны пищеварительного тракта: часто – тошнота, рвота; нечасто – изменения вкусовых ощущений, диспепсия, запор, сухость во рту и боль в животе.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – потливость (головокружение и потливость в сочетании с симптоматической гипотензией); нечасто – обесцвечивание кожи и эритема (в сочетании с реакциями в месте инъекции и инфузии); очень редко – кожные реакции вследствие экстравазации (в сочетании с реакциями в месте инъекции и инфузии); неизвестно – псориаз (бета-блокаторы как класс лекарственных средств могут вызывать развитие псориаза в некоторых случаях или ухудшать его), ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны опорно-двигательной системы: нечасто – боль в костях и мышцах (в том числе межлопаточная боль и костеохондрит); неизвестно – мышечная слабость.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – задержка мочи.

Общие расстройства и состояние места введения: часто – астения, усталость, реакции в месте инъекции и инфузии, воспаление и затвердение в месте инфузии, гипергидроз; нечасто – озноб, гипертермия, отек и боль (в сочетании с реакциями в месте инъекции и инфузии), жжение, эритема и экхимоз в месте введения; неизвестно – флебит, тромбофлебит и пузырьки в месте инфузии, волдыри (в сочетании с реакциями в месте инъекции и инфузии), некроз в месте инъекции.

**Срок годности.**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Не замораживать.

Не использовать, если в растворе присутствует осадок.

Неиспользованный раствор уничтожить.

**Несовместимость.**

При отсутствии исследований совместимости это лекарственное средство не следует смешивать с другими лекарственными средствами или растворами натрия бикарбоната.

**Упаковка.**

По 10 мл во флаконах. По 5 флаконов в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке из картона.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель/заявитель.** ООО «Юрия-Фарм»

**Местонахождение производителя и адрес места проведения его деятельности.**

Украина, 18030, Черкасская обл., г. Черкассы, ул. Вербовецкого, 108.

Тел. (044)-281-01-01.