

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**БІЛЛОК**  
**(BIBLOCK)**

ЗАТВЕРДЖЕНО  
 Наказ Міністерства охорони  
 здоров'я України  
 28.09.2017 № 1191  
 Реєстраційне посвідчення  
 № UA/16313/01/01

**Склад:**

дюча речовина: есмололу гідрохлорид;  
 1 мл містить есмололу гідрохлориду 10 мг;  
 допоміжні речовини: натрію ацетат, тригідрат; кислота оцтова льодянка; натрію хлорид; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева концентрована; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозора рідина, безбарвна або світло-жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Селективні блокатори бета-адренорецепторів.

Код ATХ C07A B09.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Есмололу гідрохлорид – це селективний (кардіоселективний) блокатор адренергічних рецепторів без значної внутрішньої симпатоміметичної чи мембраностабілізуючої активності при застосуванні у терапевтичних дозах.

Есмололу гідрохлорид хімічно пов'язаний з феноксипропаноламіновим класом бета-блокаторів. Препарат БІЛЛОК має швидкий початок дії, дуже коротку її тривалість, завдяки чому дозу можна зменшити корегувати.

Коли застосовують відповідну насичувальну дозу, рівноважні концентрації у крові досягаються протягом 5 хвилин. Проте терапевтичний ефект досягається раніше, ніж стабільні плазмові концентрації. Швидкість інфузії може бути відкоригована для отримання бажаного фармакологічного ефекту.

Препарат БІЛЛОК має гемодинамічні та електрофізіологічні властивості бета-блокаторів:

- зниження частоти серцевих скорочень під час відпочинку та фізичних вправ;
- зниження підвищеної частоти серцевих скорочень, спричиненої ізопреналіном;
- збільшення часу відновлення синоаутріального вузла;
- затримка атріовентрикулярної провідності;
- пролонгація АВ-інтервалу при нормальному синусовому ритмі і під час стимуляції передсердя без затримки в тканині Гіса – Пуркінє;
- продовження часу PQ, індукція АВ-блокади II ступеня;
- пролонгація функціонального рефрактерного періоду передсердя і шлуночків;
- негативний інтрограничний ефект зі зниженням фракції викиду;
- зниження артеріального тиску.

**Фармакокінетика.**

Гемодинамічні параметри есмололу у здорових дорослих є лінійними, плазматична концентрація пропорційна дозі. Якщо насичувальну дозу не застосовують, то рівноважна концентрація в крові досягається протягом 30 хвилин при дозах від 50 до 300 мкг/кг/хв. Период напіврозподілу есмололу гідрохлориду дуже короткий – приблизно 2 хвилини. Об'єм розподілу становить 3,4 л/кг.

Есмололу гідрохлорид метаболізується в еритроцитах шляхом гідролізу ефірної групи під впливом естерази до кислотного метаболіту (ASL-8123) та метанолу. Метаболізм есмололу гідрохлориду є незалежним, коли доза становить від 50 до 300 мкг/кг/хв. БІЛЛОК зазвичай з язуванням з протеїнами плазми крові людини на 55 %, а кислотний метаболіт – лише на 10 %.

Час напіввиведення після внутрішньовенного введення становить приблизно 9 хвилин. Загальний кліренс становить 285 мл/кг/хв; він не залежить від циркуляції в печені або будь-якому іншому органі. Есмололу гідрохлорид виводиться нірками: частково у незмінений формі (менше 2 % введеній кількості), частково у вигляді кислотного метаболіту, що має слабку (менше 0,1 % такої у есмололу) бета-блокувальну активність. Кислотний метаболіт виводиться з сечою, період його напіввиведення становить близько 3,7 години.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Надшлуночкова тахіаритмія, включаючи мерехтливу аритмію, тріпотінія передсердь і синусову тахікардію.

Тахікардія і артеріальна гіпертензія у періопераційний період.

БІЛЛОК показаний при надшлуночковій тахікардії (за винятком синдромів передчасного збудження шлуночків) та для швидкого контролю шлуночкового ритму у пацієнтів з мерехтливою аритмією чи тріпотінієм передсердь у перед- та післяопераційний період чи за інших обставин, коли бажанім з короткотривалим контролем шлуночкового ритму за допомогою препаратора короткої дії. БІЛЛОК також показаний при тахікардії та артеріальний гіпертензії у періопераційний період і при некомпенсаторній синусовій тахікардії, якщо, на думку лікаря, ступінь тахікардії потребує особливого втручання. БІЛЛОК не призначений для застосування при хронічних станах.

**Протипоказання.**

- Тахіка синусова брадикардія (частота серцевих скорочень менше 50 ударів на хвилину);
- синдром дисфункциї синусового вузла;
- порушення атріовентрикулярної і синоаурикулярної провідності; АВ-блокада II-го або III-го ступеня;
- кардіогенний шок;
- тяжка гіпотензія;
- декомпенсована серцева недостатність;
- дітячий вік (до 18 років);
- годування груддю;
- гіперчувствливість до складових препарату або інших бета-блокаторів (можлива перехресна чутливість між бета-блокаторами);
- одночасне внутрішньовенне введення антагоністів кальцієвих каналів, коли серцеві ефекти іншого препаратора ще тривають;
- одночасне або нещодавнє внутрішньовенне введення верапамілу (препарат БІЛЛОК не можна вводити протягом 48 годин після припинення застосування верапамілу);
- феохромоцитома, за відсутності її лікування;
- легенева гіпертензія;
- гострий напад астмі;
- метаболічний ацидоз;

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.**

Обережність потрібна кожного разу, коли препарат БІЛЛОК застосовують з іншими антигіпертензивними засобами або засобами, що можуть спричинити гіпотензію або брадикардію: можуть посилюватись терапевтичні ефекти препаратора БІЛЛОК або побічні ефекти гіпотензії або брадикардії.

Антагоністи кальцію, такі як верапаміл і, меншою мірою, ділтiazem, можуть мати негативний вплив на скорочуваність і АВ-проводінність. Комбінацію не слід призначати протягом 48 годин після припинення застосування верапамілу.

Антагоністи кальцію, такі як похідні дігідропіридіну (наприклад ніфедіпін), підвищують ризик гіпотензії. У пацієнтів із серцевою недостатністю лікування бета-блокаторами може привести до зупинки серця. Рекомендується обережне титрування БІЛЛОКу і належний гемодинамічний моніторинг.

Одночасне застосування препаратора БІЛЛОК, антиаритмічних препаратів I класу (таких як дізопірамід, хінін) і аміодарону може посилювати внутрішньопередсердну провідність та індукувати негативний інтрограничний ефект.

Одночасне застосування препаратора БІЛЛОК та інсуліну або пероральних протидіabetичних препаратів може посилювати ефект зниження рівня цукру у крові (особливо це стосується неселективних бета-блокаторів). Бета-адренергічна блокада може попередити появу такої ознаки гіпотензії, як тахікардія, але інші прояві, такі як запаморочення і пітільвість, не будуть зазнавати впливу.

Аnestетики. Якщо об'ємний статус пацієнта не визначений чи одночасно застосовуються антигіпертензивні препаратори, можливе послаблення рефлекторної тахікардії і підвищення ризику гіпотензії. Проводження бета-блокади знижує ризик виникнення аритмії під час індукції та інтубації. Якщо пацієнт додатково до БІЛЛОКу отримує бета-блокувальний препаратор, слід повідомити про це анестезіолога. Дозування кожного препаратору за необхідності можна змінювати для підтримання бажаної гемодинаміки.

Комбінація препаратора БІЛЛОК з гангліоблокаторами може підвищувати гіпотензивний ефект. Нестероїдні противівірусні препарати можуть зменшувати гіпотензивну дію бета-блокаторів. Особливу обережність слід проявляти при застосуванні флоктрафеніну або амісульприду одночасно з бета-блокаторами.

Одночасне застосування трициклических антидепресантів (таких як іміпрамін та амітріпітин), барбитуратів або фенотіазінів (таких як хлорпромазин), а також інших антихіпнотичних засобів (таких як клозапін) може посилювати ефект зниження артеріального тиску. Щоб уникнути неочікуваної гіпотензії, дозування препаратора БІЛЛОК слід корегувати в бік зменшення.

При застосуванні бета-блокаторів пацієнти з ризиком розвитку анафілактичних реакцій можуть бути більш реактивними щодо впливу алергену (випадкового, диагностичного чи терапевтичного). Пацієнти, які отримують бета-блокатори, можуть не відповісти на звичайні дози адреналіну, що застосовують для лікування анафілактичних реакцій.

Бета-блокатори, включаючи препаратор БІЛЛОК, спричиняють м'язову слабкість, тому вони теоретично здатні зменшувати ефективність антихолінестеразних засобів при лікуванні м'язової слабкості.

Симптоматичні препарати можуть нейтралізувати вплив бета-адренергічних блокаторів при одночасному застосуванні. Доза кожного засобу може потребувати корекції на основі відповіді пацієнта. Може бути доцільні застосування альтернативних лікарських засобів. Препаратори, що стимулюють викид катехоламінів, наприклад резерпін, при введенні разом з бета-блокаторами можуть давати аддитивний ефект. Пацієнти, які одночасно отримують БІЛЛОК і препаратори, що стимулюють викид катехоламінів, слід ретельно обстежувати щодо наявності доказів гіпотензії чи чіткої брадикардії, які можуть привести до запаморочення, втрати свідомості чи ортостатичної гіпотензії.

Застосування бета-блокаторів з моксонідином або альфа-2-агоністами (наприклад клонідином) підвищує ризик рікошетної гіпертензії. Якщо клонідин або моксонідин застосовують у комбінації з бета-блокатором і необхідно припинити терапію обома препаратами, першим слід припинити застосування бета-блокатора, а потім клонідину або моксонідину через декілька днів. Застосування бета-блокаторів з похідними різків може привести до тяжкого звуження периферичних судин і артеріальної гіпертензії.

Далі досліджено взаємодії препаратора БІЛЛОК і варфарину доводить, що їх одночасне застосування не приводить до зміни плазматичних рівнів варфарину. Однак концентрація препаратора БІЛЛОК при одночасному застосуванні з варфарином була вищими.

При одночасному внутрішньовенному введенні дигоксіну і препаратора БІЛЛОК здоровим добровольцям іноді спостерігалось підвищення рівня дигоксіну у крові на 10–20 %. Однак час застосування серцевих глюкозидів та препаратора БІЛЛОК може подовжувати час АВ-провідності. Дигоксин не впливав на фармакокінетику препаратора БІЛЛОК.

У ході досліджень взаємодії морфіну і препаратору БІЛЛОК при внутрішньовенному введенні здоровою добровольцем впливу препаратора БІЛЛОК на рівень морфіну у крові відзначено не було. Рівноважний рівень препаратора БІЛЛОКу крові зростав у присутності морфіну на 46 %, але жодні інші фармакокінетичні параметри не змінивались.

Вплив препаратора БІЛЛОК на тривалість нервово-м'язової блокади, спричиненої суксаметонію хлоридом або мівакурієм, досліджувався у пацієнтів в процесі хірургічних операцій. БІЛЛОК не впливав на швидкість розвитку нервово-м'язової блокади, спричиненої суксаметонію хлоридом або мівакурієм, але її тривалість подовжувалася від 5 до 8 хвилин. БІЛЛОК помірно збільшував клінічну тривалість (на 18,6 %) дії мівакурієм та індекс відновлення після його введення (на 6,7 %).

Хоча взаємодія, що спостерігалася під час досліджень, із застосуванням варфарину, дигоксіну, морфіну, суксаметонію хлоридом або мівакурієм, не мають клінічної значущості, дозу препаратора БІЛЛОК слід обережно титрувати для пацієнтів, які отримують одночасно лікування цими препаратами.

При одночасному застосуванні з сульфініпіразоном можливе послаблення антигіпертензивних ефектів бета-блокаторів.

**Особливості застосування.**

Рекомендовано постійно контролювати артеріальний тиск та роботу серця за допомогою ЕКГ у всіх пацієнтів, які отримують препаратор БІЛЛОК.

Застосування препаратора БІЛЛОК для контролю шлуночкової відповіді у пацієнтів з надшлуночковою аритмією слід проводити з обережністю, якщо пацієнт має гемодинамічні порушення, або приймає інші засоби, що знижують ніжчезазначені функції: периферичний опір, наповнення міокарда, скоротливість міокарда або передача електричного импульсу в міокарді. Неважкаючи на швидкий початок і закінчення дії препаратора БІЛЛОК, можуть виникати тяжкі реакції, в тому числі втрата свідомості, кардіогенний шок, зупинка серця. Повідомлялося про декілька летальніх наслідків, ускладнених викидом міокарда, які виникли під час застосування шлуночкового ритму.

Найчастіше спостерігається такий побічний ефект, як гіпотензія, що залежить від дози, але може виникнути при застосуванні буль'язої доз. Гіпотензія може бути тяжкою. У разі розвитку гіпотензії слід знизити швидкість інфузії або, якщо необхідно, припинити введення.

Гіпотензія, як правило, є обратною (протилежною) до підтримки кровообігу при застарій серцевій недостатності. Бета-блокада несе потенційну небезпеку подальшого пригнічення скоротливості міокарда та прискорення розвитку тяжкої недостатності. Тривала депресія міокарда внаслідок застосування бета-блокаторів протягом певного періоду часу може в деяких випадках призводити до серцевої недостатності.

Слід проявляти обережність при застосуванні препаратора БІЛЛОК пацієнтам з порушеннями функції серця. При перших симптомах загрози серцевої недостатності БІЛЛОК (есмололу гідрохлориду) слід відмінити. Хоча з огляду на короткий час напіввиведення може бути достатньо відмінити препаратор, також можна розглянути специфічне лікування. Препаратор БІЛЛОК протипоказаний пацієнтам з декомпенсованою серцевою недостатністю.

Через негативний вплив на час збудження бета-блокатори можна застосовувати пацієнтам з блокадою серця першого ступеня або іншими порушеннями серцевої провідності лише з обережністю.

Препаратор БІЛЛОК слід призначати з обережністю і тільки після попереднього застосування блокаторів альфа-рецепторів пацієнтам з феохромоцитомою.

Потрібна обережність при застосуванні препаратора БІЛЛОК для лікування артеріальної гіпертензії після індукованої гіпотермії.

Пацієнтам з бронхоспастичною хворобою залежно від дози застосування засобів з бета-блокадою або іншими засобами заслуговується обережність.

Препаратор БІЛЛОК слід застосовувати з обережністю пацієнтам з храпом або астмою в анамнезі. Препаратор БІЛЛОК слід застосовувати з обережністю пацієнтам з цукровим діабетом. Бета-блокатори можуть маскувати проморальні симптоми гіпотензії, такі як тахікардія. Проте запаморочення і пітільвість не будуть назнавати впливу. Однакоже застосування бета-блокаторів і протидіabetичних препаратів може посилювати ефект протидіabetичних засобів (зниження глюкози в крові). Реакції у місці інфузії відмічаються при застосуванні препаратора БІЛЛОК як у концентрації 10 мг/мл, так і 20 мг/мл. Ці реакції включають подразнення та запалення у місці інфузії, а також біль та тяжкі реакції, такі як тромбофлебіт, некроз із утворення пухирів, зокрема при екстравазації. Слід уникати інфузії у вени великого діаметра або із застосуванням катетера типу "метелик". У разі розвитку реакції у місці інфузії слід використовувати альтернативне місце для інфузії.

Бета-блокатори можуть підвищувати частоту і тривалість нападів стено-стенокардії у пацієнтів зі стено-стенокардієм. Принципально через безперешкодний спазм коронарної артерії, опосередкований альфа-рецептором. Таким пацієнтам заслуга не можна призначати неселективні бета-блокатори, а бета-селективні блокатори можна призначати лише з наявністю обережності.

Пацієнтам з периферичними циркуляторними розладами (хвороба чи синдром Рейно, перемінна кульгувальність) бета-блокатори слід застосовувати з великою обережністю через ризик загортення цих захворювань.

Застосування деяких бета-блокаторів, особливо для внутрішньовенного введення, в тому числі препаратора БІЛЛОК, було пов'язане з підвищеною рівнем сироваткового капілю і гіперкаліємією. Такий ризик підвищується у пацієнтів з факторами ризику, такими як поширення функції нирок із підвищеною концентрацією міокарда.

Повідомлялося, що бета-блокатори, включаючи БІЛЛОК, сприяють розвитку гіперкаліємічного ниркового канальцевого ацидозу. Крім того, ацидоз звичайно може супроводжуватися зниженою скоротливістю міокарда. БІЛЛОК слід з обережністю застосовувати пацієнтам з метаболічним ацидозом.

Бета-блокатори можуть збільшувати чутливість до алергенів і серйозність анафілактичних реакцій. Пацієнти, які отримують бета-блокатори, можуть не відповісти на звичайні дози адреналіну, що застосовують для лікування анафілактичних або анафілактоїдних реакцій. Бета-блокатори були пов'язані з розвитком існеріазу або існеріазоподібних висипів і

