

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**11.12.2019 № 2446**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/16313/02/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**№ \_\_\_\_\_**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**БІБЛОК**  
**BIBLOCK**

**Склад:**

*діюча речовина:* есмололу гідрохлорид;

1 мл містить есмололу гідрохлориду 10 мг;

*допоміжні речовини:* натрію ацетату тригідрат, кислота оцтова льодяна, натрію хлорид, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

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

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори бета-адренорецепторів.

Код АТХ С07А В09.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

Есмололу гідрохлорид хімічно пов'язаний із феноксипропаноламіновим класом бета-блокаторів. З огляду на фармакологічні властивості, препарат Біблок має швидкий початок дії, дуже коротку її тривалість, завдяки чому дозу можна швидко 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 БІБЛОК має відомі 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 СА-вузла;
- затримка АВ-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 передсердь і шлуночків;
- негативний інотропний ефект зі зниженням фракції викиду;
- зниження артеріального тиску.

#### *Фармакокінетика.*

Кінетичні параметри есмололу у здорових дорослих лінійні, плазматична концентрація пропорційна дозі. Якщо насичувальну дозу не застосовують, то рівноважна концентрація у крові досягається протягом 30 хвилин при дозах від 50 до 300 мкг/кг/хв.

Період 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 незалежний, коли доза становить від 50 до 300 мкг/кг/хв.

Білок зв'язується з протеїнами плазми крові людини на 55 %, а кислотний метаболіт – лише на 10 %.

Період напіввиведення після внутрішньовенного введення становить приблизно 9 хвилин. Загальний кліренс становить 285 мл/кг/хв, він не залежить від циркуляції в печінці або будь-якому іншому органі. Есмололу гідрохлорид виводиться нирками, частково у незмінній формі (менше 2 % введеної кількості), частково у вигляді кислотного метаболіту, що має слабку (менше 0,1 % такої у есмололу) бета-блокуючу активність. Кислотний метаболіт виводиться із сечею, період його напіввиведення становить близько 3,7 години.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

*Надшлуночкова тахіаритмія, включаючи мерехтливу аритмію, тріпотіння передсердь і синусову тахікардію.*

*Тахікардія та артеріальна гіпертензія у періопераційному періоді.*

БІБЛОК показаний при надшлуночкової тахікардії (за винятком синдромів передчасного збудження шлуночків) та для швидкого контролю шлуночкового ритму у пацієнтів із мерехтливою аритмією або тріпотінням передсердь у перед- та післяопераційному періоді або за інших обставин, коли бажаний короткотривалий контроль шлуночкового ритму за допомогою препарату короткої дії. БІБЛОК також показаний при тахікардії та артеріальній гіпертензії у періопераційному періоді і при некомпенсаторній синусовій тахікардії, якщо, на думку лікаря, ступінь тахікардії потребує особливого втручання. БІБЛОК не призначений для застосування при хронічних станах.

##### ***Протипоказання.***

- Тяжка синусова брадикардія (частота серцевих скорочень – менше 50 ударів на хвилину);
- синдром дисфункції синусового вузла;
- порушення атріовентрикулярної і синоаурикулярної провідності; АВ-блокада II або III ступеня;
- кардіогенний шок;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- декомпенсована серцева недостатність;
- гіперчутливість до складових препарату або до інших бета-блокаторів (перехресна чутливість між бета-блокаторами можлива);
- одночасне внутрішньовенне введення антагоністів кальцієвих каналів, коли серцеві ефекти іншого препарату ще наявні;
- одночасне або нещодавнє внутрішньовенне введення верапамілу (препарат не можна вводити протягом 48 годин після припинення застосування верапамілу);
- феохромоцитом, за відсутності її лікування;

- легенева гіпертензія;
- гострий напад астми;
- метаболічний ацидоз.

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

Слід з обережністю застосовувати препарат БІБЛОК з іншими антигіпертензивними засобами або засобами, що можуть призводити до гіпотензії або брадикардії: можуть посилюватися терапевтичні ефекти препарату БІБЛОК або побічні ефекти гіпотензії або брадикардії.

Антагоністи кальцію, такі як верапаміл і меншою мірою дилтіазем, можуть мати негативний вплив на скорочуваність і АВ-провідність. Комбінацію не слід призначати пацієнтам із порушеннями провідності, препарат БІБЛОК не слід призначати протягом 48 годин після припинення застосування верапамілу.

Антагоністи кальцію, такі як похідні дигідропіридину (наприклад, ніфедипін), можуть підвищувати ризик гіпотензії. У пацієнтів із серцевою недостатністю лікування бета-блокаторами може призвести до зупинки серця. Рекомендується обережне титрування БІБЛОКу і належний гемодинамічний моніторинг.

Одночасне застосування препарату БІБЛОК, антиаритмічних препаратів І класу (таких як дизопірамід, хінідин) та аміодарону може спричинити потенціюючий вплив на час внутрішньопередсердної провідності та індукувати негативний інотропний ефект.

Одночасне застосування препарату БІБЛОК та інсуліну або пероральних протидіабетичних препаратів може посилювати ефект зниження рівня цукру у крові (особливо це стосується неселективних бета-блокаторів). Бета-адренергічна блокада може попередити появу ознак гіпоглікемії (тахікардію), але інші прояви, такі як запаморочення і підвищена пітливість, не будуть зазнавати впливу.

*Анестетики.* У випадку, якщо об'ємний статус пацієнта не визначений або одночасно застосовуються антигіпертензивні препарати, можливе послаблення рефлекторної тахікардії і підвищення ризику гіпотензії. Продовження бета-блокади знижує ризик виникнення аритмії під час індукції та інтубації. Якщо пацієнт додатково до БІБЛОКу отримує бета-блокуючий препарат, слід повідомити про це анестезіолога. Дозування кожного препарату може змінюватися за необхідності для підтримання бажаної гемодинаміки.

Комбінація препарату БІБЛОК з гангліоблокаторами може підвищити гіпотензивний ефект. Нестероїдні протизапальні препарати можуть зменшувати гіпотензивну дію бета-блокаторів.

Особливу обережність слід проявляти при застосуванні флоктафеніну або амісульприду одночасно з бета-блокаторами.

Одночасне застосування трициклічних антидепресантів (таких як іміпрамін та амітриптилін), барбітуратів або фенотіазинів (таких як хлорпромазин), а також інших антипсихотичних засобів (таких як клозапін) може посилити ефект зниження артеріального тиску. Щоб уникнути неочікуваної гіпотензії, дозування препарату БІБЛОК слід корегувати у бік зменшення.

При застосуванні бета-блокаторів пацієнти із ризиком розвитку анафілактичних реакцій можуть бути більш реактивними щодо впливу алергену (випадкового, діагностичного або терапевтичного). Пацієнти, які отримують бета-блокатори, можуть не відповідати на звичайні дози адреналіну, які застосовують для лікування анафілактичних реакцій.

Бета-блокатори, включаючи препарат БІБЛОК, спричиняли м'язову слабкість, тому вони теоретично здатні зменшувати ефективність антихолінергічних засобів при лікуванні м'язової слабкості.

Симпатоміметичні препарати можуть нейтралізувати вплив бета-адренергічних блокаторів

при одночасному застосуванні. Доза кожного засобу може потребувати корекції на основі відповіді пацієнта, або слід оцінити доцільність застосування альтернативних лікарських засобів.

Препарати, що виснажують запаси катехоламінів, наприклад резерпін, при введенні разом із бета-блокаторами можуть виявляти адитивний ефект. Пацієнтів, які одночасно отримують БІБЛОК і препарати, що виснажують запаси катехоламінів, слід ретельно обстежувати щодо наявності доказів гіпотензії або чіткої брадикардії, які можуть призвести до запаморочення, втрати свідомості або ортостатичної гіпотензії.

Застосування бета-блокаторів із моксонідином або альфа-2-агоністами (наприклад, із клонідином) підвищує ризик рикошетної гіпертензії. Якщо клонідин або моксонідин застосовують у комбінації з бета-блокатором і необхідно припинити терапію обох препаратів, першим слід припинити застосування бета-блокатора, а потім клонідину або моксонідину через декілька днів.

Застосування бета-блокаторів із похідними ріжків може призвести до тяжкого звуження периферичних судин і артеріальної гіпертензії.

Дані досліджень взаємодії препарату БІБЛОК і варфарину доводять, що їх одночасне застосування не призводить до зміни плазматичних рівнів варфарину. Однак концентрації препарату БІБЛОК при одночасному застосуванні з варфарином були неоднозначно вищими.

При одночасному внутрішньовенному введенні дигоксину і препарату БІБЛОК здоровим добровольцям іноді спостерігалось підвищення рівня дигоксину у крові на 10–20 %. Одночасне застосування серцевих глікозидів та препарату БІБЛОК може подовжувати час АВ-провідності. Дигоксин не впливав на фармакокінетику препарату БІБЛОК.

У процесі досліджень взаємодії морфіну і препарату БІБЛОК при внутрішньовенному введенні здоровим добровольцям впливу препарату БІБЛОК на рівень морфіну у крові відзначено не було. Рівноважний рівень препарату БІБЛОК у крові зростав при наявності морфіну на 46 %, але жодні інші фармакокінетичні параметри не змінювалися.

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

Хоча взаємодії, які спостерігалися під час досліджень із застосуванням варфарину, дигоксину, морфіну, суксаметонію хлориду або мівакурію, не мають великої клінічної значущості, препарат БІБЛОК слід обережно титрувати пацієнтам, які отримують одночасне лікування цими препаратами.

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

### ***Особливості застосування.***

Рекомендується постійно контролювати артеріальний тиск та ЕКГ у всіх пацієнтів, які отримують препарат.

Застосування препарату БІБЛОК для контролю шлуночкової відповіді у пацієнтів з надшлуночковою аритмією слід проводити з обережністю, якщо пацієнт має гемодинамічні порушення або приймає інші засоби, що зменшують всі зазначені далі функції або деякі з них: периферичний опір, наповнення міокарда, скорочуваність міокарда або передача електричного імпульсу в міокарді. Незважаючи на швидкий початок і закінчення дії препарату БІБЛОК, можуть виникати тяжкі реакції, в тому числі втрата свідомості, кардіогенний шок, зупинка серця. Зафіксовано декілька летальних випадків у складних клінічних ситуаціях, коли препарат БІБЛОК, імовірно, застосовували для контролю шлуночкового ритму.

Найчастіше спостерігається такий побічний ефект, як гіпотензія, що залежить від дози, але може виникнути при застосуванні будь-якої дози. Такий ефект може бути тяжким. У разі розвитку гіпотензії слід знизити швидкість інфузії або, якщо необхідно, припинити введення. Гіпотензія зазвичай оборотна (протягом 30 хвилин після припинення введення препарату БІБЛОК). У деяких випадках можуть бути потрібні додаткові заходи для відновлення тиску. Необхідно дотримуватися особливої обережності при підборі дозування і протягом підтримувальної інфузії пацієнтам із низьким систолічним артеріальним тиском. При застосуванні препарату БІБЛОК відзначали випадки брадикардії, у тому числі тяжкої брадикардії, і зупинки серця. Препарат БІБЛОК слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із низьким рівнем частоти серцевих скорочень до лікування і тільки тоді, коли очікувана потенційна користь переважає ризик.

Препарат протипоказаний пацієнтам з уже існуючою тяжкою синусовою брадикардією. Якщо частота пульсу знижується до менш ніж 50–55 ударів на хвилину в стані спокою і пацієнт відчуває симптоми, пов'язані з брадикардією, слід зменшити дозування або припинити введення.

Симпатична стимуляція необхідна для підтримки кровообігу при застійній 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 препарату БІБЛОК пацієнтам із порушеннями функції серця. При перших симптомах загрози серцевої недостатності БІБЛОК (есмололу гідрохлорид) слід відмінити. Хоча через короткий період напіввиведення може бути достатньо відміни препарату, також можна розглянути специфічне лікування. Препарат БІБЛОК протипоказаний пацієнтам із декомпенсованою серцевою недостатністю.

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

Препарат БІБЛОК слід призначати з обережністю і тільки після попереднього застосування блокаторів альфа-рецепторів пацієнтам із феохромоцитомою.

Потрібна обережність при застосуванні препарату БІБЛОК для лікування артеріальної гіпертензії після індукованої гіпотермії.

Пацієнтам із бронхоспастичною хворобою взагалі не слід призначати бета-блокатори. Через свою відносну бета<sub>1</sub>-селективність і титрованість БІБЛОК з обережністю можна застосовувати пацієнтам із бронхоспастичною хворобою. Однак через те, що бета<sub>1</sub>-селективність не абсолютна, БІБЛОК слід ретельно титрувати до визначення найменшої ефективної дози. У разі бронхоспазму інфузію слід негайно припинити і при необхідності ввести бета<sub>2</sub>-агоніст.

Якщо пацієнт вже отримує засіб, що стимулює бета<sub>2</sub>-рецептори, може виникнути необхідність перегляду дози цього засобу.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із хрипами або астмою в анамнезі.

Препарат БІБЛОК з обережністю слід застосовувати пацієнтам із цукровим діабетом або у разі підозрюваної або фактичної гіпоглікемії. Бета-блокатори можуть маскувати продромальні симптоми гіпоглікемії, такі як тахікардія. Проте запаморочення і підвищена пітливість не будуть зазнавати впливу. Одночасне застосування бета-блокаторів і протидіабетичних препаратів може посилювати ефект протидіабетичних засобів (зниження глюкози у крові).

Реакції у місці інфузії відмічаються при застосуванні як 10 мг/мл, так і 20 мг/мл препарату. Ці реакції включають подразнення та запалення у місці інфузії, а також більш тяжкі реакції, такі як тромбофлебіт, некроз і утворення пухирів, зокрема при екстравазації. Слід уникати проведення інфузії у вени малого діаметра або із застосуванням катетера типу «метелик».

У разі розвитку реакції у місці інфузії слід використовувати альтернативне місце для проведення інфузії.

Бета-блокатори можуть підвищувати частоту і тривалість нападів стенокардії у пацієнтів зі стенокардією Принцметала через безперешкодний спазм коронарної артерії, опосередкований альфа-рецептором. Таким пацієнтам взагалі не можна призначати неселективні бета-блокатори, а бета<sub>1</sub>-селективні блокатори можна призначати лише з надзвичайною обережністю.

У гіповолемічних пацієнтів препарат БІБЛОК може послаблювати рефлекторну тахікардію і підвищувати ризик судинної недостатності. Тому таким пацієнтам препарат слід застосовувати з обережністю.

Пацієнтам із периферичними циркуляторними розладами (хвороба або синдром Рейно, перемінна кульгавість) бета-блокатори слід застосовувати з великою обережністю через ризик загострення цих захворювань.

Застосування деяких бета-блокаторів, особливо для внутрішньовенного введення, в тому числі препарату БІБЛОК, було пов'язане з підвищенням рівнів сироваткового калію і гіперкаліємією. Такий ризик підвищується у пацієнтів із факторами ризику, такими як порушення функції нирок та проведення гемодіалізу.

Зафіксовано, що бета-блокатори, включаючи БІБЛОК, спричиняють розвиток гіперкаліємічного ниркового каналцевого ацидозу. Крім того, ацидоз зазвичай може супроводжуватися зниженою скоротністю міокарда. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з існуючим метаболічним ацидозом.

Бета-блокатори можуть збільшувати чутливість до алергенів і серйозність анафілактичних реакцій. Пацієнти, які отримують бета-блокатори, можуть не відповідати на звичайні дози адреналіну, що застосовують для лікування анафілактичних або анафілактоїдних реакцій.

Бета-блокатори були пов'язані з розвитком псоріазу або псоріазоподібних висипань і загостренням псоріазу. Пацієнтам із псоріазом в особистому або сімейному анамнезі слід призначати бета-блокатори тільки після ретельного аналізу очікуваної користі та ризику.

Бета-блокатори, включаючи БІБЛОК, спричиняли м'язову слабкість, БІБЛОК слід застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс.

Такі бета-блокатори, як пропранолол і метопролол, можуть маскувати певні клінічні ознаки гіпертиреозу (наприклад, тахікардію). Раптове припинення лікування бета-блокаторами у пацієнтів із ризиком розвитку або підозрою на розвиток тиреотоксикозу може спричинити тиреотоксичний криз, тому такі пацієнти потребують ретельного спостереження.

#### *Пацієнти літнього віку*

Пацієнтів літнього віку слід лікувати з обережністю. Загалом вибір дози для пацієнтів літнього віку слід проводити з обережністю, починаючи зазвичай з низького рівня діапазону доз, з урахуванням більшої частоти зниження ниркової або серцевої функції, супутніх захворювань або лікування іншими лікарськими засобами.

#### *Пацієнти з порушеннями функції печінки.*

Спеціальні застереження для пацієнтів із порушеннями функції печінки відсутні, оскільки БІБЛОК метаболізується естеразами еритроцитів.

Даний лікарський засіб містить приблизно 6,1 ммоль (або 140 мг) натрію в одному контейнері (50 мл) та 30,5 ммоль (або 700 мг) натрію в одному контейнері (250 мл). Це слід враховувати пацієнтам, які перебувають на дієті з контролем натрію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дані щодо застосування есмололу гідрохлориду вагітним жінкам обмежені. Есмололу гідрохлорид не рекомендується застосовувати під час вагітності.

Враховуючи фармакологічну дію, протягом пізнього періоду вагітності слід брати до уваги побічну дію на плід і новонародженого (особливо гіпоглікемію, гіпотензію і брадикардію). Якщо лікування препаратом БІБЛОК вважається необхідним, слід контролювати матково-плацентарний кровообіг і зростання плода.

Застосування препарату в II і III триместрах вагітності або під час пологів спричинило брадикардію плода, яка тривала після припинення інфузії препарату. У разі, якщо вагітні жінки отримують лікування безпосередньо перед пологами, дія бета-блокаторів може зберігатися у новонародженого впродовж декількох днів після народження і може призводити до клінічно значимої брадикардії, порушення дихання, гіпоглікемії та артеріальної гіпотензії. Новонароджена дитина потребує ретельного спостереження.

Невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко. Не можна виключити наявність ризику для новонароджених/немовлят.

Слід уникати застосування препарату жінкам, які годують груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Застосовують в умовах стаціонару.

### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат – це готовий до використання розчин із концентрацією 10 мг/мл, рекомендованою для внутрішньовенного введення.

#### Надшлуночкова тахіаритмія

Ефективна доза БІБЛОКУ для лікування надшлуночкової тахіаритмії становить від 50 до 200 мкг/кг/хв, хоча застосовували і дози до 300 мкг/кг/хв. Для деяких пацієнтів достатньо було дози 25 мкг/кг/хв. При надшлуночковій тахіаритмії дозу препарату можна підібрати індивідуально шляхом титрування, при якому кожен наступний крок складається із навантажувальної дози та наступного введення підтримувальної дози.

#### *Схема початку лікування і підтримувальної терапії*

Введення навантажувальної дози 500 мкг/кг/хв протягом 1 хвилини, далі – введення підтримувальної дози 50 мкг/кг/хв протягом 4 хвилин\*

Позитивна відповідь

Введення підтримувальної дози 50 мкг/кг/хв.

#### Недостатня відповідь протягом 5 хвилин

Повторити введення дози 500 мкг/кг/хв протягом 1 хвилини.

Підвищити підтримувальну дозу до 100 мкг/кг/хв протягом 4 хвилин.

Позитивна відповідь

Введення підтримувальної дози 100 мкг/кг/хв.

#### Недостатня відповідь протягом 5 хвилин

Повторити введення дози 500 мкг/кг/хв протягом 1 хвилини.

Підвищити підтримувальну дозу до 150 мкг/кг/хв протягом 4 хвилин.

Позитивна відповідь

Введення підтримувальної дози 150 мкг/кг/хв.

#### Недостатня відповідь протягом 5 хвилин

Повторити введення дози 500 мкг/кг/хв протягом 1 хвилини. Підвищити підтримувальну дозу до 200 мкг/кг/хв протягом 4 хвилин.

\* Після досягнення бажаного безпечного значення частоти серцевих скорочень (наприклад, при зниженні артеріального тиску) навантажувальну інфузію припиняють і знижують базовий інтервал доз підтримувальної інфузії з 50 до 25 мкг/кг/хв або нижче. У разі необхідності можна збільшити інтервал між кроками титрування з 5 до 10 хвилин.

Примітка: при введенні підтримувальних доз вище 200 мкг/кг/хв не спостерігалось значної користі, а безпека введення доз, вищих за 300 мкг/кг/хв, не вивчалася.

Навантажувальна та підтримувальна дози препарату БІБЛОК, які вводять пацієнтам із різною масою тіла, наведено у таблиці 1 та таблиці 2 відповідно.

Таблиця 1

Об'єм препарату БІБЛОК 10 мг/мл, необхідний як початкова навантажувальна доза 500 мкг/кг/хв

Об'єм (мл)	Маса тіла пацієнта (кг)								
	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

Таблиця 2

Об'єм препарату БІБЛОК 10 мг/мл, необхідний для підтримувальних доз при швидкості інфузії від 12,5 до 300 мкг/кг/хв

Маса тіла пацієнта (кг)	Швидкість інфузії (мкг/кг/хв)						
	12,5	25	50	100	150	200	300
	Кількість, що вводиться за одну годину для досягнення рівня дози (мл/год)						
40	3	6	12	24	36	48	72
50	3,75	7,5	15	30	45	60	90
60	4,5	9	18	36	54	72	108
70	5,25	10,5	21	42	63	84	126
80	6	12	24	48	72	96	144
90	6,75	13,5	27	54	81	108	162
100	7,5	15	30	60	90	120	180
110	8,25	16,5	33	66	99	132	198
120	9	18	36	72	108	144	216

#### Режими дозування у разі періопераційного застосування при тахікардії та артеріальній гіпертензії

- При інтраопераційному лікуванні – під час анестезії, коли необхідний негайний контроль, болісно вводять дозу 80 мг протягом 15–30 секунд, а після цього вводять дозу 150 мкг/кг/хв. Титрують швидкість інфузії, як зазначено вище, до 300 мкг/кг/хв. Об'єм інфузії, необхідний для пацієнтів з різною масою тіла, наведено у таблиці 2.

- Після пробудження від анестезії БІБЛОК вводять у дозі 500 мкг/кг/хв протягом чотирьох хвилин, далі – у дозі 300 мкг/кг/хв. Об'єм інфузії, необхідний для пацієнтів із різною масою тіла, наведено у таблиці 2.

- У післяопераційних ситуаціях, коли є достатньо часу для титрування, перед кожним етапом титрування вводять навантажувальну дозу 500 мкг/кг/хв протягом однієї хвилини для отримання швидкої дії. Використовують кроки титрування 50, 100, 150, 200, 250 і 300 мкг/кг/хв протягом чотирьох хвилин і зупиняються після досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Об'єм інфузії, необхідний для пацієнтів із різною масою тіла, наведено у таблиці 2.

#### Потенційні ефекти, які слід враховувати під час дозування препарату БІБЛОК

У разі побічних реакцій дозу препарату можна зменшити або відмінити лікування. Фармакологічні побічні реакції проходять протягом 30 хвилин.

Якщо на ділянці введення розвивається місцева реакція, слід змінити ділянку на альтернативну і дотримуватись обережності, щоб попередити крововилив.

Застосування препарату понад 24 години повністю не вивчене. Тому інфузії тривалістю понад 24 години слід проводити з обережністю.

Інфузію бажано припиняти поступово через ризик розвитку рикошетної тахікардії та рикошетної гіпертензії. Як і у разі застосування інших бета-блокаторів, враховуючи неможливість виключення розвитку ефектів відміни, слід проявляти обережність при раптовому припиненні введення препарату БІБЛОК пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС).

#### Заміна препарату альтернативними засобами

Після досягнення бажаного контролю частоти серцевих скорочень і стабільності клінічного стану пацієнтів можливий перехід на альтернативні антиаритмічні препарати або антагоністи кальцію.

#### Зменшення дози

Коли препарат БІБЛОК замінюють на альтернативні засоби, лікар повинен ретельно вивчити інструкцію для медичного застосування обраного альтернативного лікарського засобу і зменшити дозування препарату БІБЛОК:

- протягом першої години після введення першої дози препарату швидкість інфузії БІБЛОКу знижують наполовину (на 50 %);
- після другої дози альтернативного препарату перевіряють відповідь пацієнта і у разі досягнення протягом першої години задовільного контролю інфузію препарату БІБЛОК припиняють.

#### Додаткова інформація щодо дозування

При досягненні бажаного терапевтичного ефекту або кінцевої безпечної точки (наприклад, зниження артеріального тиску), одразу ж виключають навантажувальну дозу, а базову дозу знижують до 12,5–25 мкг/кг/хв. Також можна збільшити інтервали між кроками титрування з 5 до 10 хвилин.

Якщо частота серцевих скорочень або артеріальний тиск швидко досягають безпечної межі або переходять її, препарат слід відмінити, а після повернення частоти серцевих скорочень або артеріального тиску до прийняттого рівня лікування розпочинають знову з нижчої дози без введення навантажувальної дози.

#### Окремі групи пацієнтів

##### Пацієнти літнього віку

Лікування пацієнтів літнього віку слід проводити з обережністю, починаючи з більш низької дози.

Спеціальні дослідження за участю пацієнтів літнього віку не проводилися. Проте аналіз даних щодо 252 пацієнтів віком від 65 років продемонстрував відсутність відмінностей фармакодинамічних ефектів порівняно з даними щодо пацієнтів віком до 65 років.

##### Пацієнти з нирковою недостатністю

Потрібна обережність при введенні препарату шляхом інфузії пацієнтам із нирковою недостатністю, оскільки кислотний метаболіт препарату БІБЛОК виводиться з організму незміненим нирками. Виведення кислотного метаболіту значно знижується у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності із приблизно десятиразовим збільшенням періоду напіввиведення порівняно з нормальним показником, а також значним підвищенням плазмових рівнів.

##### Пацієнти з печінковою недостатністю

У разі печінкової недостатності особливі запобіжні заходи не потрібні, оскільки головну роль у метаболізмі препарату БІБЛОК відіграють естерази еритроцитів.

#### Інструкція по використанню контейнерів

Препарат БІБЛОК – розчин для інфузій у контейнері з двома ПВХ-отворами (портами): порт для вилучення первинної навантажувальної дози та порт для інфузій препарату.

Порт для вилучення первинної навантажувальної дози використовують виключно для отримання первинної навантажувальної дози, він не призначений для інфузій послідовних

навантажувальних або підтримувальних доз. При вилученні первинної навантажувальної дози необхідне суворе дотримання правил асептики.

Не слід додавати інші лікарські засоби у контейнер.

Вміст контейнера призначений для одноразового використання. Після зняття захисного ковпачка та початку інфузії розчин необхідно використати протягом 24 годин. Невикористані залишки препарату слід утилізувати. Не під'єднувати повторно до інфузійної системи частково використані контейнери.

*Застереження.* Не використовувати контейнери для послідовного з'єднання, оскільки це може спричинити виникнення повітряної емболії внаслідок потрапляння залишкового повітря з одного контейнера до того, як введення препарату пацієнту з другого контейнера завершено. Не відкривати вакуумований пакет із ламінованої фольги до початку застосування препарату. Не використовувати препарат, якщо вакуумований пакет був пошкоджений. Пакет захищає від проникнення вологи при зберіганні. Стерильність розчину забезпечується за рахунок цілісності контейнера.

#### Розкриття упаковки

Відкрити вакуумований пакет із ламінованої фольги та дістати контейнер із розчином. Між контейнером та пакетом можливе утворення конденсату, а також ділянок потемніння пакета та контейнера. Це не є відхиленням від норми та не впливає на якість і безпеку застосування препарату.

Стискаючи контейнер, необхідно перевірити його цілісність. Якщо виявлені механічні пошкодження, контейнер слід утилізувати через можливе порушення стерильності.

Не рекомендується використовувати розчин у разі виявлення додаткових включень та при зміні його кольору.

Підготовка до інфузії: дотримуючись асептичних умов, встановити контейнер із розчином на опору, зняти захисний ковпачок з порту та під'єднати систему для введення препарату.

#### *Діти.*

Безпека і ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому неможливо надати рекомендацій із дозування для цієї популяції.

#### ***Передозування.***

Були випадки ненавмисного значного передозування концентрованих розчинів препарату БІБЛОК. Деякі з цих випадків були летальними, а інші призводили до стійкої втрати працездатності. Навантажувальні дози від 625 мг до 2,5 г (12,5–50 мг/кг) були летальними.

#### Симптоми

У разі передозування можуть виникнути такі симптоми: тяжка гіпотензія, синусова брадикардія, атріовентрикулярна блокада, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка серця, бронхоспазм, дихальна недостатність, втрата свідомості з розвитком коми, судоми, нудота, блювання, гіпоглікемія і гіперкаліємія.

#### Лікування

Враховуючи, що приблизний період напіввиведення короткий і становить 9 хвилин, першим етапом лікування токсичності повинно бути припинення інфузії БІБЛОКу. Час, протягом якого зникають симптоми передозування, залежить від введеної кількості препарату БІБЛОК (понад 30 хвилин при застосуванні препарату в терапевтичних дозах). Може бути необхідним штучне дихання. Потім, залежно від клінічних ефектів, що спостерігаються, можна вжити нижчезазначених загальних заходів.

Брадикардія: внутрішньовенне введення атропіну або іншого антихолінергічного препарату. Якщо терапевтичні заходи не достатні для усунення брадикардії, може бути потрібним застосування кардіостимулятора.

Бронхоспазм: інгаляційне введення бета<sub>2</sub>-симпатоміметиків. Якщо цього недостатньо, може бути потрібним внутрішньовенне введення бета<sub>2</sub>-симпатоміметиків або амінофіліну.

Симптоматична гіпотензія: внутрішньовенне введення рідин та/або пресорів.

Серцево-судинна депресія або кардіогенний шок: може бути потрібним введення діуретиків або симпатоміметиків. Доза симпатоміметиків (залежно від симптомів: добутамін, допамін, норадреналін, ізопреналін) залежить від терапевтичного ефекту.

У разі необхідності подальшого лікування може виникнути потреба у внутрішньовенному введенні таких препаратів, враховуючи клінічну ситуацію та оцінку лікаря:

- атропін;
- інотропні засоби;
- іони кальцію.

### ***Побічні реакції.***

У разі виникнення небажаних ефектів слід зменшити дозу препарату або припинити його застосування.

Більшість побічних ефектів були легкими та оборотними. Основним побічним ефектом була артеріальна гіпотензія. Нижчезазначені небажані ефекти подано відповідно до систем класів органів (СКО) за MedDRA та їх частоти.

Частота виникнення небажаних явищ класифікується таким чином:

дуже часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ );

дуже рідко ( $< 1/10000$ );

частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

З боку імунної системи: частота невідома – реакції гіперчутливості.

Розлади метаболізму: часто – анорексія; частота невідома – гіперкаліємія, метаболічний ацидоз.

З боку психіки: часто – депресія, тривожність; нечасто – аномальне мислення, дратівливість.

З боку центральної нервової системи: часто – запаморочення (запаморочення і підвищена пітливість у поєднанні із симптоматичною гіпотензією), сонливість, головний біль, парестезія, сплутаність свідомості, порушення уваги, збудження; нечасто – синкопе, судоми, розлади мовлення, слабкість.

З боку органів зору: нечасто – порушення зору.

З боку серцево-судинної системи: дуже часто – гіпотензія; нечасто – брадикардія, атріовентрикулярна блокада, підвищення тиску в легеневій артерії, серцева недостатність, шлуночкові екстрасистоли, вузловий ритм, стенокардія, периферична ішемія, блідість, припливи, біль у грудях; дуже рідко – синусова пауза, асистолія, тромбофлебіт (у поєднанні з реакціями у місці ін'єкції та інфузії); частота невідома – прискорений ідіовентрикулярний ритм, спазм коронарних артерій, зупинка серця.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: нечасто – диспное, набряк легень, бронхоспазм, дихання із присвистом, закладеність носа, хрипи.

З боку травного тракту: часто – нудота, блювання; нечасто – зміни смакових відчуттів, диспепсія, запор, сухість у роті і біль у животі.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – підвищена пітливість (запаморочення і підвищена пітливість у поєднанні із симптоматичною гіпотензією); нечасто – знебарвлення шкіри та еритема (у поєднанні з реакціями в місці ін'єкції та інфузії); дуже рідко – шкірні реакції внаслідок екстравазації (у поєднанні з реакціями в місці ін'єкції та інфузії); частота невідома – псоріаз (бета-блокатори як клас лікарських засобів можуть спричиняти розвиток псоріазу в деяких випадках або погіршувати його), ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

З боку опорно-рухової системи: нечасто – біль у кістках та м'язах (у тому числі міжлопатковий біль і костохондрит); частота невідома – м'язова слабкість.

З боку сечовидільної системи: нечасто – затримка сечі.

Загальні розлади та стан місця введення: часто – астения, втома, реакції у місці ін'єкції та інфузії, запалення та затвердіння у місці інфузії, гіпергідроз; нечасто – озноб, гіпертермія, набряк та біль (у поєднанні з реакціями у місці ін'єкції та інфузії), печіння, еритема та екхімоз на ділянці введення; частота невідома – флебіт, тромбофлебіт та пухирці у місці інфузії, пухирі (у поєднанні з реакціями в місці ін'єкції та інфузії), некроз у місці ін'єкції.

***Термін придатності.***

1,5 року.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

***Умови зберігання.***

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не заморозувати.

Не використовувати, якщо у розчині наявний осад.

Невикористаний розчин знищити.

***Несумісність.***

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами або розчинами натрію бікарбонату.

***Упаковка.***

По 50 мл, 250 мл у контейнерах полімерних;

по одному контейнеру полімерному у вакуумований пакет із ламінованої фольги;

по одному пакету разом з інструкцією для медичного застосування вміщують у пачку з картону.

***Категорія відпуску.***

За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.

**Дата останнього перегляду.**