МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001060- 101215
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БРЕВИБЛОК

Регистрационный номер

Торговое наименование препарата: БРЕВИБЛОК

Международное непатентованное наименование: эсмолол

Химическое название: (+)-4-[2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси] бензолпропановой кислоты метиловый эфир (в виде гидрохлорида)

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав

В 1 мл препарата содержится:

активное вещество: эсмолола гидрохлорид 10,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 5,9 мг, натрия ацетата тригидрат 2,8 мг, кислота уксусная ледяная 0,546 мг, кислота хлористоводородная до pH 5,0, натрия гидроксид до pH 5,0, вода для инъекций до 1 мл.

Описание: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: бета$_1$-адреноблокатор селективный

Код АТХ: C07AB09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эсмолол является кардиоселективным блокатором β-адренорецепторов, обладающим быстрым началом действия и очень малой длительностью действия, за счет чего доза может быть быстро изменена. В терапевтических дозах не обладает значимой внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью; оказывает антиангинальное, антигипертензивное и антиаритмическое действие.

Уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС), блокирует увеличение ЧСС под действием изопреналина, увеличивает время восстановления синоатриального узла

Киса-Флака, замедляет AV (атриовентрикулярную) проводимость, увеличивает AV интервал при нормальном синусовом ритме и во время стимуляции предсердий без замедления в пучке Гиса и волокнах Пуркинье, увеличивает PQ (межпиковый) интервал, индуцирует AV блокаду II степени, увеличивает функциональный рефрактерный период предсердий и желудочков, оказывает отрицательный инотропный эффект со снижением фракции выброса и отрицательный батмотропный эффект, снижает артериальное давление.

При использовании адекватной нагрузочной дозы равновесное состояние в крови достигается в течение 5 минут. Однако терапевтический эффект достигается раньше, чем стабильная концентрация в плазме крови. Для получения желаемого фармакологического эффекта можно воспользоваться регулированием скорости инфузии.

Антиаритмический эффект определяется угнетением проведения импульсов в антероградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через атриовентрикулярный узел и по дополнительным путям.

Действие наступает с момента введения, полный терапевтический эффект развивается через 2 минуты после введения и заканчивается через 10-20 минут после прекращения инфузии.

Эсмолол по своей химической природе относится к классу феноксипропаноламиновых бета-адреноблокаторов. Он имеет энзиматически лабильное эфирное звено, в результате чего быстро метаболизируется и имеет короткий период полувыведения из плазмы крови.

У пациентов старше 65 лет не отмечено различий в гемодинамических эффектах по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Фармакокинетика

Кинетика эсмолола линейна у здоровых взрослых добровольцев, концентрация в плазме крови пропорциональна дозе. Если нагрузочная доза не применяется, равновесная концентрация в крови достигается в течение 30 минут при дозах от 50 до 300 мкг/кг в минуту. Период полураспределения эсмолола гидрохлорида очень короткий - около 2 минут. Объем распределения составляет 3,4 л/кг.

Эсмолол метаболизируется эстеразами эритроцитов до метанола (путем гидролиза сложноэфирной группы эсмолола) и кислого метаболита ASL-8123, который обладает слабой (менее 0,1% от эсмолола) бета-адреноблокирующей активностью. При дозах от 50 до 300 мкг/кг/мин метаболизм эсмолола гидрохлорида независим. Эсмолол гидрохлорид на 55% связывается с белками плазмы крови (для кислого метаболита этот показатель составляет всего 10%). Период полувыведения эсмолола после внутривенного введения составляет около 9 минут.

Общий клиренс составляет 285 мл/кг/мин независимо от циркуляции в печени или в любом другом органе. Менее чем 2% эсмолола выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения кислого метаболита эсмолола почками – около 3,7 часа, при хронической почечной недостаточности он увеличивается в 10 раз.

Показания к применению

Лекарственный препарат БРЕВИБЛОК показан при суправентрикулярных тахикардиях (за исключением синдрома предвозбуждения желудочков), а также для быстрого контроля желудочкового ритма у пациентов с мерцанием предсердий и трепетанием предсердий в периоперационном и постоперационном периодах, а также в любых других ситуациях, когда требуется кратковременный контроль частоты желудочковых сокращений при помощи короткодействующего лекарственного препарата.

Препарат БРЕВИБЛОК также показан для коррекции тахикардии и артериальной гипертензии в периоперационном периоде и при синусовой тахикардии некомпенсаторного характера, когда, по мнению врача, учащенное сердцебиение требует специального вмешательства.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу, а также к любому из вспомогательных веществ или другим бета-адреноблокаторам (возможна перекрестная чувствительность между бета- адреноблокаторами);
- Тяжелая форма синусовой брадикардии (ЧСС менее 50 уд/мин);
- Синдром слабости синусового узла; тяжелые нарушения проводимости AV узла (без водителя ритма); AV блокада II и III степени;
- Кардиогенный шок;
- Тяжелая артериальная гипотензия;
- Декомпенсированная сердечная недостаточность;
- Одновременное внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов (верапамила, дилтиазема). Препарат БРЕВИБЛОК не следует вводить в течение 48 часов после прекращения введения верапамила (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Нелеченная феохромоцитома без одновременного применения альфа-адреноблокаторов;
- Легочная гипертензия;
- Острый астматический приступ;

- Метаболический ацидоз;
- Беременность;
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью

- Атриовентрикулярная блокада I степени;
- Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких;
- Нарушения периферического кровообращения (синдром Рейно, «перемежающаяся» хромота);
- Хроническая сердечная недостаточность;
- Нарушение функции почек;
- Гиперкалиемия;
- Тиреотоксикоз;
- Псориаз;
- Миастения;
- Стенокардия Принцметала;
- Гиповолемия;
- Феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов);
- Пожилой возраст;
- Сахарный диабет, а также склонность к гипогликемии, так как препарат может маскировать симптомы гипогликемии;
- Вторичная артериальная гипертензия (обусловленная вазоконстрикцией, во время или после операций, на фоне гипотермии).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата БРЕВИБЛОК не рекомендуется при беременности.

Количество данных о применении эсмолола гидрохлорида у беременных ограничено. Исследования на животных продемонстрировали негативное влияние на репродуктивную систему.

Перед применением следует оценить потенциальный риск для плода и пользу для матери. Применение препарата при беременности возможно в том случае, если вероятная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Если лечение необходимо, следует проводить постоянный контроль маточно-плацентарного кровотока и роста плода, поскольку бета-адреноблокаторы могут уменьшать кровоснабжение плаценты.

Сообщалось, что применение препарата во второй и третий триместры беременности или во время родов и родоразрешения вызывало брадикардию плода, которая продолжалась после прекращения инфузии препарата. В случае если беременные женщины получают лечение непосредственно перед родоразрешением, бета-адреноблокирующее действие может сохраняться у новорожденного в течение нескольких дней после рождения и может приводить к клинически значимой брадикардии, нарушению дыхания, гипогликемии и артериальной гипотензии. Сниженные компенсаторные сердечно-сосудистые реакции и сердечная недостаточность могут потребовать госпитализации в отделение интенсивной терапии и наблюдения новорожденных.

Данные о выведении препарата с грудным молоком отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прервать.

Способ применения и дозы

Только для внутривенного введения!

Только для краткосрочного применения!

Не добавлять в контейнер дополнительные компоненты!

Дозу препарата следует выбирать в индивидуальном порядке исходя из клинического ответа. Дозы следует титровать, руководствуясь желудочковым ритмом и, при необходимости, артериальным давлением (АД).

Препарат БРЕВИБЛОК следует вводить с осторожностью пациентам с нарушенной функцией почек (см. раздел «Особые указания»).

Суправентрикулярные тахиаритмии, включая мерцание предсердий и трепетание предсердий

Эффективной дозой препарата для лечения суправентрикулярной тахиаритмии является 50-200 мкг/кг/мин. Для контроля желудочкового ритма поддерживающие инфузионные дозы свыше 200 мкг/кг/мин не рекомендуются; дозы более 200 мкг/кг/мин обеспечивают незначительное снижение ЧСС, при этом частота неблагоприятных реакций возрастает. Тем не менее, для адекватного контроля АД могут потребоваться более высокие дозы (250–300 мкг/кг/мин). Безопасность доз выше 300 мкг/кг/мин не изучена. Дозу препарата при суправентрикулярной тахиаритмии следует выбирать в индивидуальном порядке путем титрования, при котором каждый шаг включает в себя нагрузочную дозу, за которой следует поддерживающая доза.

Схема начала и проведения лечения

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

При положительном результате:

Введение поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин.

При отрицательном результате в течение 5 минут:

Повторить введение с дозой 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты.
Увеличить поддерживающую дозу до 100 мкг/кг/мин в течение следующих 4 минут.

При положительном результате:

Введение поддерживающей дозы 100 мкг/кг/мин.

При отрицательном результате в течение 5 минут:

Повторить введение с дозой 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты.
Повысить поддерживающую дозу до 150 мкг/кг/мин в течение следующих 4 минут.

При положительном результате:

Введение поддерживающей дозы 150 мкг/кг/мин.

При отрицательном результате:

Повторить введение с дозой 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты.
Повысить поддерживающую дозу до 200 мкг/кг/мин и оставить на этом уровне.

Величины нагрузочных и поддерживающих доз препарат БРЕВИБЛОК в зависимости от веса пациента представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1 - Объем раствора препарата БРЕВИБЛОК 10 мг/мл, необходимый для введения НАЧАЛЬНОЙ НАГРУЗОЧНОЙ ДОЗЫ 500 мкг/кг/мин

Вес пациента (кг)	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Объем (мл)	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6

Таблица 2 - Объем раствора препарата БРЕВИБЛОК 10 мг/мл, необходимый для введения ПОДДЕРЖИВАЮЩИХ ДОЗ при скорости инфузии 12,5 – 300 мкг/кг/мин

Вес пациента (кг)	**Скорость инфузии дозы**						
	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**
	Объем раствора, вводимого каждый час, для достижения скорости инфузии дозы (мл/час)						
40	3 мл/ч	6 мл/ч	12 мл/ч	24 мл/ч	36 мл/ч	48 мл/ч	72 мл/ч
50	3.75 мл/ч	7.5 мл/ч	15 мл/ч	30 мл/ч	45 мл/ч	60 мл/ч	90 мл/ч
60	4.5 мл/ч	9 мл/ч	18 мл/ч	36 мл/ч	54 мл/ч	72 мл/ч	108 мл/ч
70	5.25 мл/ч	10.5 мл/ч	21 мл/ч	42 мл/ч	63 мл/ч	84 мл/ч	126 мл/ч
80	6 мл/ч	12 мл/ч	24 мл/ч	48 мл/ч	72 мл/ч	96 мл/ч	144 мл/ч
90	6.75 мл/ч	13.5 мл/ч	27 мл/ч	54 мл/ч	81 мл/ч	108 мл/ч	162 мл/ч
100	7.5 мл/ч	15 мл/ч	30 мл/ч	60 мл/ч	90 мл/ч	120 мл/ч	180 мл/ч
110	8.25 мл/ч	16.5 мл/ч	33 мл/ч	66 мл/ч	99 мл/ч	132 мл/ч	198 мл/ч
120	9 мл/ч	18 мл/ч	36 мл/ч	72 мл/ч	108 мл/ч	144 мл/ч	216 мл/ч

* Если желаемое конечное значение ЧСС достигнуто, или снижается АД, необходимо ПРЕКРАТИТЬ введение нагрузочной дозы и снизить скорость при поддерживающем введении с 50 мкг/кг/мин до 25 мкг/кг/мин или ниже. При необходимости интервал времени между этапами титрования можно увеличить с 5 до 10 минут.

Примечание: нет данных о том, что поддерживающие дозы выше 200 мкг/кг/мин приводят к большему терапевтическому эффекту. Безопасность доз выше 300 мкг/кг/мин не исследовалась.

После достижения необходимой ЧСС и стабильного клинического состояния у пациентов с суправентрикулярной тахикардией, можно осуществить переход к другим антиаритмическим препаратам, например, таким как верапамил, пропранолол или метопролол, дигоксин или хинидин. При переходе лечащий врач должен руководствоваться инструкциями по применению альтернативных лекарственных препаратов. Дозу препарата БРЕВИБЛОК следует снижать следующим образом:

1. В течение первого часа после первой дозы альтернативного препарата уменьшить скорость введения препарата БРЕВИБЛОК в 2 раза.
2. После второй дозы альтернативного препарата необходимо контролировать ЧСС пациента и, если сохраняется удовлетворительная ЧСС в течение первого часа, введение препарата БРЕВИБЛОК следует прекратить.

Введение препарата в течение более 24 часов не оценивалось. Введение препарата длительностью более 24 часов следует выполнять с осторожностью.

Тахикардия и артериальная гипертензия в периоперационном периоде

При лечении тахикардии и (или) артериальной гипертензии в периоперационном периоде необходимо использовать следующие режимы дозирования:

а) ***При интраоперационном лечении*** – при общей анестезии, когда требуется контроль желудочкового ритма – ввести первичную нагрузочную дозу 80 мг в течение 15-30 секунд с последующей инфузией в дозе 150 мкг/кг/мин. Титровать скорость введения при необходимости до 300 мкг/кг/мин.

б) ***После выхода из общей анестезии*** осуществлять инфузию со скоростью 500 мкг/кг/мин в течение 4 минут с последующей инфузией 300 мкг/кг/мин.

в) ***В послеоперационном периоде***, когда позволяет время для титрования дозы, дают нагрузочную дозу 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты перед каждым этапом титрования для обеспечения быстрого начала действия препарата. Этапы титрования 50, 100, 150, 200, 250 и 300 мкг/кг/мин в течение 4 минут каждый с остановкой при достижении необходимого терапевтического эффекта.

Дополнительная информация по дозам: при достижении терапевтического эффекта или снижении АД, введение нагрузочной дозы прекратить и снизить скорость инфузии до 12,5–25 мкг/кг/мин. Кроме того, если это нужно, увеличить интервал времени между этапами титрования с 5 до 10 минут.

В случае снижения ЧСС или АД ниже значений нижней границы нормы или быстрого приближения к этим значениям, введение препарата следует прекратить, а после того, как ЧСС и/или АД вернутся к удовлетворительному уровню, следует возобновить введение в сниженной дозе без нагрузочных доз.

Инструкция по использованию контейнеров IntraVia

Препарат БРЕВИБЛОК - раствор для инфузий в контейнере с двумя ПВХ-отверстиями (портами): порт для извлечения первичной нагрузочной дозы (самозакрывающийся, полиизопреновый) и порт для инфузий препарата (подсоединения инфузионной системы).

Порт для извлечения первичной нагрузочной дозы используется исключительно для получения первичной нагрузочной дозы препарата и не предназначен для инфузий последующих нагрузочных или поддерживающих доз.

При извлечении первичной нагрузочной дозы требуется строгое соблюдение правил асептики.

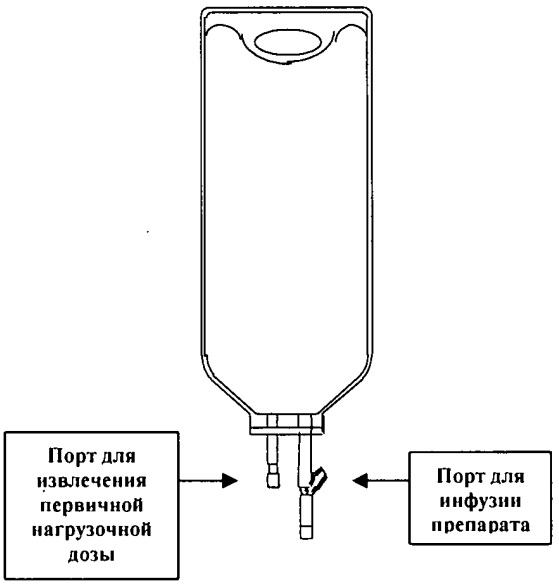
Не добавлять в контейнер дополнительных компонентов!

Содержимое контейнера предназначено для одноразового использования и не содержит консервантов. После снятия защитного колпачка с порта и начала инфузии содержимое контейнера следует использовать в течение 24 часов.

Неиспользованные остатки утилизировать.

Не подсоединять повторно к инфузионной системе частично использованные контейнеры.

Схема контейнера IntraVia



Предостережения

- Не соединять контейнеры между собой, так как это может привести к воздушной эмболии вследствие попадания остаточного воздуха из одного контейнера до того, как введение препарата пациенту из второго контейнера завершено.
- Не удалять наружную упаковку (пакет) до начала использования. Не использовать, если пакет вскрыт или частично поврежден. Пакет защищает контейнер от проникновения влаги при хранении. Стерильность раствора обеспечивается за счет целостности контейнера.
- Не разрешается добавлять в раствор другие препараты. Первичную нагрузочную дозу извлекают через соответствующий порт.

Вскрытие упаковки:

- Вскрыть пакет по надрезу и извлечь контейнер с раствором. Между контейнером и пакетом возможно образование конденсата, а также участков потемнения защитного ламинированного пакета и контейнера. Это не является отклонением от нормы и не влияет на качество и безопасность препарата.
- Плотно сжимая контейнер, необходимо проверить его на предмет целостности. Если обнаружены механические повреждения, контейнер следует утилизировать, так как стерильность может быть нарушена.
- Не использовать препарат в случае изменения цвета, помутнения раствора или нарушения целостности упаковки.

Подготовка к инфузии:

Должны быть соблюдены асептические условия.

- Подвесить контейнер за специальное отверстие к опоре.
- Удалить пластиковый защитный колпачок с порта для инфузии препарата в нижней части контейнера.
- Присоединить набор для введения (следовать инструкции, прилагаемой к набору).

Побочное действие

В данном разделе указаны нежелательные реакции, которые были зафиксированы у пациентов в ходе клинических исследований и в постмаркетинговом периоде.

Частоту нежелательных реакций на лекарственное средство оценивали, используя следующую шкалу: очень частые (≥ 1/10), частые (≥ 1/100 - < 1/10), нечастые (≥1/1000 - < 1/100), редкие (≥ 1/10 000 - < 1/1000) и очень редкие (< 1/10 000). В пределах каждой объединенной по частоте группы нежелательные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Предпочтительный термин MedDRA	Частота
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорексия	Нечастые
	Гиперкалиемия	--*
	Метаболический ацидоз	--*
Нарушения психики	Депрессия	Частые
	Тревога	Частые
	Нарушения мышления	Нечастые
	Раздражительность	Нечастые
Нарушения со стороны нервной системы	Спутанное сознание	Частые
	Головокружение[1]	Частые
	Головная боль	Частые
	Парестезия	Частые
	Расстройство внимания	Частые
	Сонливость	Частые
	Возбуждение	Частые
	Обморок	Нечастые
	Судороги	Нечастые
	Расстройство речи	Нечастые

Системно-органный класс	Предпочтительный термин MedDRA	Частота
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Нечастые
Нарушения со стороны сердца	Брадикардия	Нечастые
	Атриовентрикулярная блокада	Нечастые
	Повышенное давление в легочной артерии	Нечастые
	Острая сердечная недостаточность	Нечастые
	Желудочковые экстрасистолы[2]	Нечастые
	Узловой ритм	Нечастые
	Стенокардия	Нечастые
	Остановка синусового узла	Редкие
	Асистолия	Редкие
	Ускоренный идиовентрикулярный ритм	--*
	Спазм коронарных артерий	--*
	Остановка сердца	--*
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия[3]	Очень частые
	Бессимптомная артериальная гипотензия	Очень частые
	Артериальная гипотензия с клиническими проявлениями	Частые
	Периферическая ишемия	Нечастые
	Бледность	Нечастые
	«Приливы» крови к коже лица	Нечастые
	Тромбофлебит[4]	--*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ	Нечастые
	Отек легких	Нечастые
	Бронхоспазм	Нечастые
	Свистящее дыхание	Нечастые
	Заложенность носа	Нечастые
	Аномальные дыхательные шумы, в том числе хрипы	Нечастые

Системно-органный класс	Предпочтительный термин MedDRA	Частота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Частые
	Рвота	Частые
	Нарушение вкусового восприятия	Нечастые
	Диспепсия	Нечастые
	Дискомфорт и боль в животе	Нечастые
	Запор	Нечастые
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечастые
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Повышенное потоотделение[1]	Очень частые
	Изменение цвета кожи[4]	Нечастые
	Эритема в месте введения[4]	Нечастые
	Некрозы кожи[4] (вследствие экстравазации)	Редкие
	Псориаз[5]	--*
	Ангионевротический отек	--*
	Крапивница	--*
Нарушения со стороны склетно-мышечной и соединительной ткани	Костно-мышечная боль (боль в лопаточной области)	Нечастые
	Хондрит реберный	Нечастые
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Задержка мочи	Нечастые

Системно-органный класс	Предпочтительный термин MedDRA	Частота
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Частые
	Повышенная утомляемость	Частые
	Реакции в месте введения (суммарно)[6]	Частые
	Уплотнение в месте введения	Частые
	Воспаление в месте введения	Частые
	Озноб	Нечастые
	Лихорадка	Нечастые
	Отек в месте введения[4]	Нечастые
	Боль в месте введения[4]	Нечастые
	Жжение в месте введения	Нечастые
	Экхимоз в месте введения	Нечастые
	Флебит в месте введения	--*
	Везикулы в месте введения	--*
	Образование волдырей[4]	--*

Примечание:

[1] – головокружение и повышенное потоотделение в сочетании симптоматической артериальной гипотензией;

[2] – включает повышенную частоту желудочковой экстрасистолы и сдвоенных желудочковых экстрасистол;

[3] – исходя из сообщений о случаях артериальной гипотензии в восьми плацебо контролируемых периоперационных исследованиях, артериальная гипотензия встречалась реже у пациентов, получавших препарат в периоперационный период, чем у пациентов, получавших препарат в ходе лечения суправентрикулярной тахикардии/тахиаритмии. Более того, в этих восьми исследованиях доля (или частота) артериальной гипотензии у пациентов, получавших препарат и общую анестезию, была такой же, как доля (или частота) артериальной гипотензии у пациентов, получавших плацебо и общую анестезию;

[4] – в сочетании с местными реакциями в области инъекций/инфузий;

[5] – бета-адреноблокаторы, как класс лекарственных препаратов, могут в определенных ситуациях вызывать псориаз или отягощать его лечение;

[6] – см. некроз и образование волдырей в месте введения в разделе «Особые указания»;

* – данных для оценки частоты недостаточно.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Передозировка может привести к развитию жизнеугрожающих состояний и летальному исходу. Описаны отдельные случаи тяжелых случайных передозировок концентрированными растворами препарата БРЕВИБЛОК. Некоторые из этих передозировок закончились смертельным исходом, а другие привели к стойкой инвалидности. Нагрузочные дозы в диапазоне от 625 мг до 2,5 г (от 12,5 до 50 мг/кг) были летальными.

Симптомы

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада (I, II и III степени), узловой ритм, замедление внутрижелудочкового проведения, снижение сократимости миокарда, выраженное снижение артериального давления, острая сердечная недостаточность (включая кардиогенный шок), остановка сердца, электромеханическая диссоциация.

Со стороны центральной нервной системы: возможны угнетение дыхания, судороги, расстройства сна и настроения, повышенная утомляемость, заторможенность, кома. Также возможны бронхоспазм, мезентериальная ишемия, периферический цианоз, гиперкалиемия и гипогликемия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: возможны тошнота, рвота.

Лечение

Первым шагом в случае появления симптомов передозировки должно быть прекращение введения препарата.

При *брадикардии* показано внутривенное введение атропина. Могут быть показаны катехоламины, увеличивающие ЧСС, и/или может потребоваться постановка искусственного водителя ритма.

При *сердечной недостаточности* показано внутривенное введение диуретиков и/или сердечных гликозидов.

При *шоке, развившемся вследствие неадекватной сократимости миокарда*, показано внутривенное введение препарата с положительным инотропным действием, например, допамина, добутамина, изопреналина, норадреналина.

При *симптоматической артериальной гипотензии* следует рассмотреть возможность внутривенного введения растворов для поддержания объема циркулирующей крови и/или вазопрессорных средств, таких как допамин или норэпинефрин.

При *бронхоспазме* внутривенно вводят бета$_2$-адреномиметики и/или производные теофиллина.

В случаях передозировки требуется непрерывное наблюдение за пациентом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат не совместим с 5% раствором натрия бикарбоната по причине ограниченной стабильности и с фуросемидом – по причине выпадения осадка.

При одновременном введении *дигоксина* и препарата БРЕВИБЛОК наблюдалось повышение концентрации в крови дигоксина примерно на 10-20%. Фармакокинетика препарата не изменялась. Сочетание *сердечных гликозидов* и препарата БРЕВИБЛОК может увеличивать время AV проводимости. При одновременном внутривенном введении *морфина* и препарата не наблюдалось изменений концентрации морфина в плазме крови, при этом равновесная концентрация эсмолола в крови увеличивалась в среднем на 46%, в то время как другие фармакокинетические параметры оставались неизменными.

При совместном применении с *антиаритмическими препаратами I класса* (например, хинидин, дизопирамид) или *амиодароном* может усиливаться влияние на время внутрипредсердного проведения и усиливаться отрицательный инотропный эффект.

Одновременное применение препарата с другими *гипотензивными средствами*, препаратами, угнетающими сократимость миокарда, либо тормозящими функцию синусового узла или проведение электрических импульсов в миокарде, может усиливать действие препарата на АД, сократимость миокарда и проведение импульсов в миокарде.

Фармакодинамические взаимодействия с такими препаратами могут приводить, например, к выраженной артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, тяжелой брадикардии, синусовой паузе, синоаурикулярной блокаде, атриовентрикулярной блокаде и/или остановке сердца.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, такие как верапамил и, в меньшей степени дилтиазем, оказывают отрицательное влияние на сократимость и AV проводимость. Эту комбинацию не следует вводить пациентам с нарушениями проводимости. Препарат БРЕВИБЛОК нельзя назначать в течение 48 часов после окончания введения верапамила.

Некоторые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, например, дигидропиридин (нифидипин) могут увеличивать риск артериальной гипотензии. У пациентов с сердечной недостаточностью, получаюших анатагонисты кальция, лечение бета-адреноблокаторами

может привести к остановке сердца. Рекомендуется тщательное титрование доз препарата БРЕВИБЛОК и надлежащий гемодинамический мониторинг.

Кроме того, применение некоторых препаратов на фоне бета-адреноблокады может приводить к усилению синдрома «отмены». В этой связи, препарат следует применять с осторожностью и только после тщательной индивидуальной оценки рисков и ожидаемой пользы у пациентов, получающих препараты, которые могут вызывать эти типы фармакодинамических взаимодействий, включая, но не ограничиваясь, следующими препаратами: алфузозин, доксазозин и другие альфа-адреноблокаторы; амифостин; амиодарон; антихолинэстеразные средства; антипсихотические средства; апоморфин; баклофен; верапамил, дилтиазем и другие блокаторы «медленных» кальциевых каналов, угнетающие сердечную деятельность (при совместном применении препарата и верапамила у пациентов со сниженной функцией миокарда отмечены случаи остановки сердца со смертельным исходом); сердечные гликозиды; дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид; ингаляционные анестетики; леводопа; ингибиторы моноаминоксидазы; мефлохин; опиаты, опиоиды, включая фентанил; барбитураты короткого действия; трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, амитриптилин); клонидин, гуанфацин, моксонидин. Применение бета-адреноблокаторов с моксонидином или альфа-2-агонистами (например, клонидином или гуанфацином) увеличивает риск рикошетной артериальной гипертензии. Если клонидин или моксонидин используются в сочетании с бета-блокаторами, и оба воздействия должны быть прекращены, вначале отменяют бета-блокатор, а затем, через несколько дней, клонидин или моксонидин.

Анестетики. В ситуациях, когда волемический статус пациента является неопределенным, или используются сопутствующие гипотензивные препараты, может иметь место ослабление рефлекторной тахикардии и повышенный риск артериальной гипотензии. Продолжение введения бета-адреноблокаторов снижает риск аритмии во время индукции в наркоз и интубации. Врач-анестезиолог должен быть проинформирован, если пациент получает бета-адреноблокирующий препарат в дополнение к препарату БРЕВИБЛОК. Антигипертензивное действие ингаляционных анестетиков может быть выше в присутствии препарата БРЕВИБЛОК. При необходимости дозы каждого препарата могут быть изменены для поддержания желаемой гемодинамики.

Комбинация препарата БРЕВИБЛОК с *ганглиоблокаторами* может усиливать антигипертензивный эффект.

Особую осторожность следует соблюдать при совместном использовании бета-адреноблокаторов и *флоктафенина* или *амисульприда.*

Одновременное применение препарата БРЕВИБЛОК и *трициклических антидепрессантов* (например, имипрамина и амитриптилина*), барбитуратов* или *фенотиазинов* (например, хлорпромазина), а также *других антипсихотических агентов* (таких, как клозапин) может увеличить антигипертензивный эффект. Чтобы избежать неожиданной артериальной гипотензии, дозы препарата БРЕВИБЛОК должны быть скорректированы в сторону снижения.

Аллергены (диагностические или терапевтические). При применении бета-адреноблокаторов пациенты с риском анафилактических реакций могут более активно отвечать на воздействие аллергена (случайное, диагностическое или терапевтическое). Пациенты, применяющие бета-адреноблокаторы, могут быть невосприимчивы к обычным дозам эпинефрина, применяемым для лечения анафилактических реакций.

Бета-адреноблокаторы, включая препарат БРЕВИБЛОК, вызывали мышечную слабость. Поэтому бета-адреноблокаторы могут теоретически снижать эффективность *антихолинэстеразных средств* при лечении мышечной слабости.

Одновременное применение бета-адреноблокаторов и *гипогликемических средств для приема внутрь* или *инсулина* может усиливать гипогликемический эффект последних. Бета-адреноблокаторы могут маскировать тахикардию, возникающую при гипогликемии, хотя при этом могут присутствовать другие проявления, как например, головокружение и повышенное потоотделение.

Резерпин и другие препараты, истощающие запасы катехоламинов, могут обладать аддитивным действием при совместном назначении с бета-адреноблокирующими средствами. Поэтому пациентов, которым вместе с препаратом БРЕВИБЛОК вводятся одновременно ингибиторы катехоламинов, следует тщательно наблюдать для выявления признаков артериальной гипотензии или выраженной брадикардии, которые могут привести к головокружению, обмороку или ортостатической артериальной гипотензии.

Одновременное применение бета-адреноблокаторов с *производными алкалоидов спорыньи* может приводить к тяжелой периферической вазоконстрикции и артериальной гипертензии.

Возможно ослабление эффектов *глюкагона*, связанных с повышением концентрации глюкозы в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут вызвать снижение антигипертензивного эффекта бета-адреноблокаторов.

Эффекты препарата могут снижаться при одновременном применении с *симпатомиметическими препаратами*, обладающими активностью бета-адренергических агонистов. Дозы каждого из препаратов могут нуждаться в коррекции, исходя из ответа пациента, либо можно рассмотреть применение альтернативных терапевтических средств.

Препарат увеличивает продолжительность индуцированной *сукцинилхолином* нервно-мышечной блокады.

При одновременном применении с *сульфинпиразоном* возможно ослабление антигипертензивных эффектов бета-адреноблокаторов.

Результаты исследования взаимодействия между препаратом БРЕВИБЛОК и *варфарином* показали, что одновременное введение препарата БРЕВИБЛОК и варфарина не изменяет уровень варфарина в плазме крови. Концентрация эсмолола при введении его с варфарином имела тенденцию к повышению.

При изучении влияния препарата БРЕВИБЛОК на продолжительность нервно-мышечной блокады, индуцированной суксаметония хлоридом и мивакурия хлоридом у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, было показано, что препарат БРЕВИБЛОК не влиял на начало нервно-мышечной блокады, индуцированной суксаметония хлоридом, но продолжительность нервно-мышечной блокады увеличивалась от 5 минут до 8 минут. Препарат БРЕВИБЛОК умеренно увеличивал клиническую продолжительность действия (18,6%) и индекс восстановления (6,7%) мивакурия хлорида.

Хотя взаимодействия, наблюдаемые в исследованиях с варфарином, дигоксином, морфином, суксаметония хлоридом или мивакурия хлоридом, не имели большого клинического значения, дозы препарата БРЕВИБЛОК у пациентов, получающих одновременно варфарин, дигоксин, морфин, суксаметония хлорид или мивакурия хлорид, следует подбирать с осторожностью.

Особые указания

В период лечения необходимо осуществлять тщательный и постоянный контроль электрокардиограммы, АД, ЧСС.

Влияние на АД, ЧСС, ритм и сократимость сердца

Применение препарата БРЕВИБЛОК для контроля желудочкового ответа у пациентов с суправентрикулярной аритмией следует проводить с осторожностью, когда пациент гемодинамически нестабилен или принимает другие препараты, которые снижают все или любой из следующих показателей: периферическое сопротивление, сократимость или наполнение миокарда, распространение электрического импульса в миокарде.

Нежелательные реакции на бета-адреноблокаторы, включая препарат БРЕВИБЛОК, со стороны сердца и сосудов могут быть тяжелыми, в особенности у пациентов с нарушением гемодинамики и пациентов, принимающих препараты, повышающие риск сердечно-сосудистых реакций. Тяжелые реакции могут включать выраженную артериальную гипотензию, тяжелую брадикардию, синоаурикулярную блокаду, атриовентрикулярную блокаду и/или остановку сердца, кардиогенный шок, которые могут привести к летальному исходу. Препарат БРЕВИБЛОК, при отсутствии противопоказаний (см. раздел «Противопоказания»), следует применять с осторожностью и только после тщательной индивидуальной оценки рисков и ожидаемой пользы у пациентов с нарушением гемодинамики и пациентов с повышенным риском вследствие возможных лекарственных взаимодействий.

При применении препарата наблюдалась *артериальная гипотензия*, в том числе тяжелая. Артериальная гипотензия зависит от дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами, особенно в случае низкого АД до начала лечения. В случае резкого снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его введение. Артериальная гипотензия, как правило, проходит в течение 30 минут после прекращения введения препарата. В некоторых случаях может потребоваться дополнительное лечение.

При применении препарата наблюдали *брадикардию*, в том числе тяжелую брадикардию, и остановку сердца. Препарат следует применять с особой осторожностью у пациентов с низкой ЧСС до лечения и только когда считается, что потенциальная польза превосходит риск. Препарат противопоказан к применению у пациентов с существующей тяжелой синусовой брадикардией (см. раздел «Противопоказания»). В случае развития симптоматической брадикардии с ЧСС в покое ниже 50-55 уд/мин следует уменьшить дозу препарата или прекратить его введение.

Бета-адреноблокада уменьшает сократимость миокарда и может провоцировать или усугублять течение *сердечной недостаточности*. При первых признаках сердечной недостаточности следует уменьшить дозу препарата или прекратить его введение. В некоторых случаях может потребоваться дополнительное лечение. Следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции сердца (препарат противопоказан к применению у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или кардиогенным шоком – см. раздел «Противопоказания»). Бета-адреноблокаторы влияют на функцию синусного узла, а также синусно-предсердную и предсердно-желудочковую проводимость, и могут привести к развитию *синдрома слабости синусового узла, синоатриальной и атриовентрикулярной блокады*, включая

полную блокаду, что может приводить к остановке сердца. Этот эффект наиболее характерен для пациентов с уже имеющейся дисфункцией синусного узла и нарушениями проводимости (препарат противопоказан у пациентов с AV блокадой II или III степени и у пациентов с синдромом слабости синусового узла – см. раздел «Противопоказания»). Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с другими расстройствами сердечной проводимости, включая атриовентрикулярную блокаду I степени.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с *феохромоцитомой* и только при одновременном применении блокаторов α-адренорецепторов (см. раздел «Противопоказания»).

Препарат БРЕВИБЛОК следует применять с осторожностью в качестве средства для лечения *артериальной гипертензии* у пациентов, чье повышенное АД обусловлено главным образом вазоконстрикцией на фоне гипотермии.

Препарат БРЕВИБЛОК также следует использовать с осторожностью у пациентов с *бронхиальной астмой* и другими обструктивными заболеваниями бронхов в анамнезе.

Пациенты с *бронхоспастическим синдромом* не должны получать бета-адреноблокаторы. Препарат БРЕВИБЛОК, вследствие его относительной β_1-селективности и титруемости, может с осторожностью применяться у пациентов с бронхоспастическим синдромом. Однако, поскольку β_1-селективность не абсолютна, требуется точное титрование доз препарата для достижения минимально возможной эффективной дозы. В случае развития бронхоспазма или ухудшения течения имеющегося бронхоспазма следует немедленно остановить инфузию; если состояние позволяет, возможно назначение β_2-адреномиметических средств.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных или склонных к *гипогликемии*, а также у пациентов с *сахарным диабетом*, которые получают инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь. Бета-адреноблокаторы могут маскировать тахикардию, возникающую при гипогликемии, хотя при этом могут присутствовать другие проявления, как например, головокружение и повышенное потоотделение. Сопутствующее применение бета-адреноблокаторов и гипогликемических средств может усиливать гипогликемический эффект последних (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При применении препарата БРЕВИБЛОК наблюдались *реакции в месте введения*. Они включали как симптомы раздражения и воспаления в месте инфузий, так и более серьезные реакции в виде тромбофлебитов, некрозов, образования пузырей, особенно в случаях экстравазации (см. раздел «Побочное действие»). Следует избегать инфузий в

мелкие вены и с использованием катетера-бабочки. Если наблюдается местная реакция в области инфузии, следует использовать другое место для инфузии.

Из-за риска снижения сократимости сердца на фоне высокого системного сосудистого сопротивления препарат не следует применять для контроля тахикардии у пациентов, получающих препараты, которые обладают сосудосуживающим и положительным инотропным эффектами, в том числе эпинефрин, норэпинефрин, допамин.

Бета-адреноблокаторы могут увеличивать количество и длительность приступов стенокардии у пациентов *со стенокардией Принцметала* вследствие беспрепятственного опосредованного α-адренорецепторами спазма коронарной артерии. Для таких пациентов не следует использовать неселективные бета-адреноблокаторы, а селективные $бета_1$-адреноблокаторы – только с соблюдением особых мер предосторожности.

У пациентов с *гиповолемией* препарат может ослаблять рефлекторную тахикардию и повышать риск артериальной гипотензии. В связи с этим, у таких пациентов препарат следует применять с соблюдением особых мер предосторожности.

Поскольку нельзя исключить *синдром «отмены»*, как и для всех бета-адреноблокаторов, следует проявлять осторожность при резком прекращении введения препарата пациентам с ишемической болезнью сердца. В клиническом электрофизиологическом исследовании частота сердечных сокращений через 30 минут после отмены препарата была немного, но значимо выше, чем исходная.

У пациентов *с нарушениями периферического кровообращения* (включая болезнь или синдром Рейно и окклюзионное поражение периферических сосудов) препарат следует применять с осторожностью, так как бета-адреноблокаторы могут усиливать нарушения периферического кровообращения.

Препарат следует вводить с осторожностью пациентам с *нарушенной функцией почек*. Кислый метаболит препарата выводится почками преимущественно в неизмененном виде. Его экскреция существенно снижается у пациентов с заболеваниями почек. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности его период полувыведения увеличивается в 10 раз, а уровень в плазме крови значительно повышается.

Применение бета-адреноблокаторов, включая препарат БРЕВИБЛОК, сопровождалось повышением содержания калия в плазме крови и *гиперкалиемией*. Риск возрастает при наличии у пациентов таких факторов, как почечная недостаточность. Сообщалось, что внутривенное введение бета-блокаторов вызывает потенциально опасную для жизни гиперкалиемию у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Сообщалось, что бета-адреноблокаторы, включая препарат БРЕВИБЛОК, вызывают или способствуют развитию *гиперкалиемического почечного канальцевого ацидоза*. Кроме

того, ацидоз обычно может сопровождаться пониженной сократимостью миокарда. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с предшествующим ацидозом.

Бета-адренергическая блокада может маскировать некоторые клинические признаки *гипертиреоза* (например, тахикардию). Резкое прекращение бета-адреноблокады может провоцировать тиреотоксический криз. В этой связи, следует тщательно наблюдать пациентов, у которых при отмене терапии бета-адреноблокаторами ожидается развитие тиреотоксикоза.

При применении бета-адреноблокаторов пациенты *с повышенным риском развития анафилактических реакций* могут более активно отвечать на воздействие аллергена (случайное, диагностическое или терапевтическое). Пациенты, применяющие бета-адреноблокаторы, могут быть невосприимчивы к обычным дозам эпинефрина (адреналина), применяемых для лечения анафилактических или анафилактоидных реакций (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение бета-адреноблокаторов сопровождалось развитием *псориаза* или псориазиформных высыпаний и обострением течения псориаза. У пациентов с псориазом в анамнезе бета-адреноблокаторы следует назначать только после тщательного анализа ожидаемой пользы и рисков.

Бета-адреноблокаторы, включая препарат БРЕВИБЛОК, вызывали *мышечную слабость*. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с мышечной слабостью.

Пожилым пациентам вводить препарат следует с осторожностью. Как правило, выбор дозы для пожилого пациента следует проводить с осторожностью, начиная обычно с низкого уровня диапазона доз, с учетом большей частоты сниженной почечной или сердечной функции, сопутствующих заболеваний или лечения другими препаратами.

Поскольку препарат метаболизируется эстеразами эритроцитов, никаких специальных мер предосторожности у пациентов с *печеночной недостаточностью* не требуется.

Препарат БРЕВИБЛОК содержит около 30,45 ммоль (или 700 мг) натрия в одном контейнере. Это следует иметь в виду при назначении диеты с контролем содержания натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Некоторые нежелательные эффекты, возникающие после применения препарата, такие как головокружение или сонливость, могут влиять на способность пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам не следует водить автотранспорт или управлять механизмами до исчезновения таких эффектов.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 10 мг/мл. По 250 мл препарата в контейнеры Intra Via с двумя ПВХ-отверстиями (портами). Каждый контейнер запечатывают в защитный ламинированный пакет. Каждый контейнер в защитном ламинированном пакете вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Условия хранения

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

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Для применения только в стационарах.

Владелец регистрационного удостоверения

Бакстер Хелскеа Лимитед

Какстон Вей, Тетфорд, Норфолк, IP24 3SE, Великобритания

Производитель

Бакстер С.А.

Б-р Рене Бранкуа 80, В-7860 Лессины, Бельгия

Претензии потребителей направлять по адресу:

ЗАО Компания «Бакстер»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д.16А, строение 1

Тел.: +7 (495) 647-68-07

Факс: +7(495) 647-68-08

Владельцем товарного знака Brevibloc, БРЕВИБЛОК, Baxter и Бакстер является Бакстер Интернешнл Инк. (Baxter International Inc.).

Специалист отдела регистрации
ЗАО Компания «Бакстер» Кобаева М.К.