

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 10 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эсмолол.

Каждый мл раствора содержит 10 мг эсмолола гидрохлорида.

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 100 мг эсмолола гидрохлорида.

Каждая ампула объемом 10 мл содержит 100 мг эсмолола гидрохлорида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- при суправентрикулярных тахикардиях (за исключением синдрома предвозбуждения желудочков), а также для быстрого контроля желудочкового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) и трепетанием предсердий в периоперационном и послеоперационном периодах, а также в любых других ситуациях, когда требуется кратковременный контроль частоты желудочковых сокращений при помощи короткодействующего лекарственного препарата.
- для коррекции тахикардии и артериальной гипертензии в периоперационном периоде и при синусовой тахикардии некомпенсаторного характера, когда, по мнению врача, учащенное сердцебиение требует специального вмешательства.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Суправентрикулярные тахиаритмии, включая фибрилляцию предсердий (мерцательную аритмию) 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 частоты сердечных сокращений (ЧСС), при этом частота нежелательных 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 тахикардии 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 мин, затем введение поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин в течение 4 мин*.

При положительном результате

Введение поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин.

При отрицательном результате через 5 мин

Повторить введение с дозой 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин.

Увеличить поддерживающую дозу до 100 мкг/кг/мин в течение следующих 4 мин.

При положительном результате

Введение поддерживающей дозы 100 мкг/кг/мин.

При отрицательном результате через 5 мин

Повторить введение с дозой 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин.

Увеличить поддерживающую дозу до 150 мкг/кг/мин в течение следующих 4 мин.

При положительном результате

Введение поддерживающей дозы 150 мкг/кг/мин.

При отрицательном результате

Повторить введение с дозой 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин.

Повысить поддерживающую дозу до 200 мкг/кг/мин и оставить на этом уровне.

Величины нагрузочных и поддерживающих доз препарата ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ в зависимости от веса пациента представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Объем раствора препарата ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ 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 ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ 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 мин.

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.

Переход к другим препаратам

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.

Снижение дозы и прекращение применения препарата

Дозу препарата ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ следует снижать следующим образом:

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

Введение препарата в течение более 24 ч не оценивалось. Введение препарата длительностью более 24 ч 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:

При интраоперационном лечении

При общей анестезии, когда требуется контроль желудочкового ритма – ввести болюсно 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.

После выхода из общей анестезии

Осуществлять инфузию со скоростью 500 мкг/кг/мин в течение 4 мин с последующей инфузией 300 мкг/кг/мин.

В послеоперационном периоде

Когда позволяет время для титрования дозы, дают нагрузочную дозу 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин 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 мин 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 мин.

Введение препарата следует прекратить, если ЧСС или АД быстро приближаются к нижней границе нормы или превышают ее, а затем возобновить введение без нагрузочных доз при пониженной дозе после того, как ЧСС или АД вернуться к удовлетворительному уровню.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста следует назначать лечение с осторожностью, начиная с более низкой дозы. Специальных исследований у пациентов пожилого возраста не проводилось.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность при инфузионном введении лекарственного препарата ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ.

Дети

Безопасность и эффективность применения лекарственного препарата ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Только для внутривенного введения!

Только для краткосрочного применения!

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к эсмололу, другим бета-адреноблокаторам (возможна перекрестная чувствительность между бета-адреноблокаторами) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая форма синусовой брадикардии (ЧСС менее 50 уд./мин).
- Синдром слабости синусового узла; тяжелые нарушения проводимости атриовентрикулярного (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). Эсмолол не следует вводить в течение 48 часов после прекращения введения верапамила (см. раздел 4.5).
- Легочная гипертензия.
- Нелеченая феохромоцитома без одновременного применения альфа-адреноблокаторов.
- Острый астматический приступ.
- Метаболический ацидоз.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- 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).

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

Влияние на АД, ЧСС, ритм и сократимость сердца

Применение эсмолола 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 эсмолол, со стороны сердца и сосудов могут быть тяжелыми, в особенности у пациентов с нарушением гемодинамики и пациентов, принимающих препараты, повышающие риск сердечно-сосудистых реакций (см. раздел 4.5). Тяжелые реакции могут включать потерю сознания, кардиогенный шок, остановку сердца, которые могут привести к летальному исходу. Эсмолол, при отсутствии противопоказаний (см. раздел 4.3), следует применять с осторожностью и только после тщательной индивидуальной оценки рисков и ожидаемой пользы у пациентов с нарушением гемодинамики и пациентов, которые одновременно получают препараты, повышающие риск возникновения нарушений проводимости и сократимости миокарда.

При применении препарата наблюдалась артериальная гипотензия, в том числе тяжелая. Артериальная гипотензия зависит от дозы (см. разделы 4.2 и 4.8). 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 мин после прекращения введения препарата. В некоторых случаях может потребоваться дополнительное лечение.

При применении эсмолола наблюдалась брадикардия, в том числе тяжелая брадикардия, и остановка сердца. Эсмолол 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 4.3). В случае развития тяжелой брадикардии следует уменьшить дозу препарата или прекратить его введение. В некоторых случаях может потребоваться дополнительное лечение.

Бета-адреноблокада уменьшает сократимость миокарда и может провоцировать или усугублять течение сердечной недостаточности. При первом признаке или симптоме клинически значимого угнетения деятельности миокарда 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 сократимости миокарда (препарат противопоказан к применению у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или кардиогенным шоком – см. раздел 4.3).

Бета-адреноблокаторы влияют на функцию синусового 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 синусового узла и нарушениями проводимости (препарат противопоказан у пациентов с А блокадой II или III степени и у пациентов с синдромом слабости синусового узла – см. раздел 4.3). 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 альфа-адренорецепторов (см. раздел 4.3).

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

Эсмолол также следует применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и другими обструктивными заболеваниями бронхов в анамнезе. Пациенты с нарушением реактивности дыхательных путей, например, пациенты с бронхиальной астмой, не должны получать бета-адреноблокаторы. Эсмолол, вследствие его относительной бета₁-селективности и титруемости, может с осторожностью применяться у пациентов с нарушением реактивности дыхательных путей. Однако, поскольку бета₁-селективность не абсолютна, требуется точное титрование доз препарата для достижения минимально возможной эффективной дозы. В случае бронхоспазма или ухудшения течения имеющегося бронхоспазма следует немедленно остановить инфузию; если состояние позволяет, возможно назначение бета₂-адреномиметиков.

Эсмолол 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. раздел 4.5).

При применении эсмолола 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 4.8). Следует избегать инфузий в мелкие вены и с применением 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 (адреналин), норэпинефрин (норадреналин), допамин.

Бета-адреноблокаторы могут увеличивать количество и длительность приступов стенокардии у пациентов со стенокардией Принцметала вследствие беспрепятственного опосредованного альфа-адренорецепторами спазма коронарных артерий. Для таких пациентов не следует использовать неселективные бета-адреноблокаторы, а селективные бета₁-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 увеличение частоты сердечных сокращений через 30 мин после отмены препарата было умеренным, но значимо выше, чем исходная частота сердечных сокращений.

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

Сообщалось, что бета-адреноблокаторы, включая эсмолол, 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 метаболическим 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. раздел 4.5).

При применении бета-адреноблокаторов отмечалось обострение течения псориаза либо появление симптомов псориаза или псориазiformных высыпаний. У пациентов с псориазом в анамнезе бета-адреноблокаторы следует назначать только после тщательного анализа ожидаемой пользы и рисков.

Бета-адреноблокаторы, включая эсмолол, вызывали мышечную слабость. Эсмолол следует применять с осторожностью у пациентов с мышечной слабостью.

Лица пожилого возраста

Пожилым пациентам вводить эсмолол 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

Эсмолол следует вводить с осторожностью пациентам с нарушенной функцией почек. Кислый метаболит эсмолола выводится почками преимущественно в неизменном виде. Его экскреция существенно снижается у пациентов с заболеваниями почек. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности его период полувыведения увеличивался в 10 раз, а уровень в плазме крови значительно повышался.

Применение бета-адреноблокаторов, включая эсмолол, 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-адреноблокаторов вызывает потенциально опасную для жизни гиперкалиемию у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Вспомогательные вещества

Препарат ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ содержит натрий. Данный лекарственный препарат содержит 28 мг натрия в каждом флаконе/ампуле объемом 10 мл, что эквивалентно 1,4 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном введении дигоксина и эсмолола наблюдалось повышение концентрации в крови дигоксина примерно на 10–20 %. Фармакокинетика препарата не изменялась. Сочетание сердечных гликозидов и эсмолола может увеличивать время АВ проводимости.

При одновременном внутривенном введении морфина и эсмолола 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.

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 АВ проводимость. Эту комбинацию не следует вводить пациентам с нарушениями проводимости. Эсмолол нельзя назначать в течение 48 часов после окончания введения верапамила.

Некоторые блокаторы «медленных» кальциевых каналов, например, дигидропиридин (нифедипин) могут увеличивать риск артериальной гипотензии. У пациентов с сердечной недостаточностью, получающих антагонисты кальция, лечение бета-адреноблокатором может привести к остановке сердца. Рекомендуется тщательное титрование доз эсмолола 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 вызвать 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 с летальным 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 альфа₂-агонистами (например, клонидином или гуанфацином) увеличивает риск рикошетной артериальной гипертензии. Если клонидин или моксонидин используются в сочетании с бета-адреноблокаторами, и оба воздействия должны быть прекращены, вначале отменяют бета-адреноблокатор, а затем, через несколько дней, клонидин или моксонидин.

В ситуациях, когда волеический 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-блокирующий препарат в дополнение к эсмололу. Антигипертензивное действие ингаляционных анестетиков может быть выше в присутствии эсмолола. При необходимости дозы каждого препарата могут быть изменены для поддержания желаемой гемодинамики.

Комбинация эсмолола с ганглиоблокаторами может усиливать антигипертензивный эффект.

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

Одновременное применение эсмолола 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 эсмолола должны быть скорректированы в сторону снижения.

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 (адреналина), применяемым для лечения анафилактических реакций.

Бета-адреноблокаторы, включая эсмолол, 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 применении с бета-адреноблокирующими средствами. Поэтому пациентов, которым вместе с эсмололом вводятся одновременно

ингибиторы катехоламинов, следует тщательно наблюдать для выявления признаков артериальной гипотензии или выраженной брадикардии, что может 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.

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

Действие препарата может 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 эсмололом и варфарином показали, что одновременное введение эсмолола и варфарина не изменяет уровень варфарина в плазме крови. Концентрация эсмолола при введении его с варфарином имела тенденцию к повышению.

При изучении влияния эсмолола на продолжительность нервно-мышечной блокады, индуцированной суксаметония хлоридом и мивакурия хлоридом у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, было показано, что эсмолол не влиял на начало нервно-мышечной блокады, индуцированной суксаметония хлоридом, но продолжительность нервно-мышечной блокады увеличивалась от 5 минут до 8 минут. Эсмолол 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 эсмолола у пациентов, получающих одновременно варфарин, дигоксин, морфин, суксаметония хлорид или мивакурия хлорид, следует подбирать с осторожностью.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение эсмолола 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 считается целесообразным, 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

Лактация

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции, 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 реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

В данном разделе указаны нежелательные реакции, которые были зафиксированы у пациентов в ходе клинических исследований и в процессе использования эсмолола в клинической практике.

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный классификация	Классификация по частоте	Нежелательная реакция
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Анорексия
	Частота неизвестна	Гиперкалиемия, метаболический ацидоз
Психические нарушения	Часто	Депрессия, тревога
	Нечасто	Нарушения мышления, раздражительность
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Спутанное сознание, головокружение ¹ , головная боль, парестезия, расстройство внимания, сонливость, возбуждение
	Нечасто	Обморок, судороги, повышенная утомляемость, расстройство речи

Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушение зрения
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, повышенное давление в легочной артерии, острая сердечная недостаточность, желудочковые экстрасистолы ² , узловой ритм, стенокардия
	Редко	Остановка синусового узла, асистолия
	Частота неизвестна	Ускоренный идиовентрикулярный ритм, спазм коронарных артерий, остановка сердца
Нарушение со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипотензия ³ , бессимптомная артериальная гипотензия
	Часто	Артериальная гипотензия с клиническими проявлениями
	Нечасто	Периферическая ишемия, бледность, «приливы» крови к коже лица
	Частота неизвестна	Тромбофлебит ⁴
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Диспноэ, отек легких, бронхоспазм, свистящее дыхание, заложенность носа, аномальные дыхательные шумы, в том числе хрипы
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота, рвота
	Нечасто	Нарушения вкусового восприятия, диспепсия, дискомфорт и боль в животе, запор, сухость слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Повышенное потоотделение ¹
	Нечасто	Изменение цвета кожи ⁴ , эритема в месте введения ⁴
	Редко	Некрозы кожи ⁴ (вследствие экстравазации)
	Частота неизвестна	Псориаз ⁵ , ангионевротический отек, крапивница
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Нечасто	Костно-мышечная боль (боль в лопаточной области), хондрит реберный
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Задержка мочи
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения, утомляемость, реакция в месте введения (суммарно) ⁶ , уплотнение в месте введения, воспаление в месте введения
	Нечасто	Озноб, лихорадка, отек в месте введения, боль в месте введения, жжение в месте введения, экхимоз в месте введения

	Частота неизвестна	Флебит в месте введения, везикулы в месте введения, образование волдырей ⁴
--	--------------------	---

Примечание:

- ¹ – головокружение и повышенное потоотделение в сочетании с 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/тахикардии. 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 4.4, подраздел «Особые указания».

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: 8 800 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Передозировка может привести к развитию жизнеугрожающих состояний и летальному исходу. Описаны отдельные случаи тяжелых случайных передозировок концентрированными растворами эсмолола. 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 имплантация электрокардиостимулятора. 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, норадреналина. При симптоматической артериальной гипотензии следует рассмотреть возможность внутривенного введения плазмозамещающих растворов и/или вазопрессорных средств, таких как допамин или норэпинефрин (норадреналин). При бронхоспазме внутривенно вводят бета₂-адреномиметики и/или производные теофиллина.

В случаях передозировки требуется непрерывное наблюдение за пациентом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; селективные бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: C07AB09.

Механизм действия

Эсмолол является кардиоселективным блокатором бета-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.

Фармакодинамические эффекты

Уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, урежает ЧСС, блокирует увеличение ЧСС под действием изопреналина, увеличивает время восстановления синоатриального узла Киса-Флака, замедляет АВ проводимость, увеличивает АВ интервал при нормальном синусовом ритме и во время стимуляции предсердий без замедления в пучке Гиса и волокнах Пуркинье, увеличивает межпиковый (PQ) интервал, индуцирует АВ 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

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

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 гидрохлорид на 55 % связывается с белками плазмы крови (для кислого метаболита этот показатель составляет всего 10 %).

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия ацетата тригидрат

Уксусная кислота ледяная

Хлористоводородной кислоты раствор 1 М (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Эсмолол несовместим с 5 % раствором натрия бикарбоната по причине ограниченной стабильности и с фуросемидом – по причине выпадения осадка. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

При производстве лекарственного препарата на ООО «Велфарм», Россия

10 мл препарата в ампулы из стекла 1-ого гидролитического класса с кольцом излома или с надрезом и точкой. На ампулы дополнительно может быть нанесено одно, два или три цветных кольца.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной или без пленки полимерной.

1, 2 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают листок-вкладыш.

При производстве лекарственного препарата на ООО «Велфарм-М», Россия

10 мл препарата во флаконы из стекла 1-ого гидролитического класса, укупоренные пробками бромбутилкаучуковыми, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с перегородками/ложементами или без них.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Не добавлять в ампулу/флакон дополнительные компоненты!

Не использовать в случае изменения цвета или выпадения осадка!

Неиспользованные остатки уничтожить!

Избегать контакта со щелочами!

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала
Алексеева, д. 50

Телефон: 8 800 250-02-05; +7 495 780-00-70

Электронная почта: safety@velpharm-m.ru; quality@velpharm-m.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска для лечебно-профилактических учреждений.

Общая характеристика лекарственного препарата ЭСМОЛОЛ ВЕЛФАРМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
<https://eec.eaeunion.org/>.