

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БУПИВАКАИН СПИНАЛ ХЭВИ

Минздрав России

ЛП - 006112-210220

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Бупивакаин Спинал Хэви

Международное непатентованное наименование: бупивакаин

Лекарственная форма: раствор для интратекального введения

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: бупивакаина гидрохлорида моногидрат – 5,28 мг, в пересчете на бупивакаина гидрохлорид – 5,0 мг

Вспомогательные вещества: декстрозы моногидрат (глюкозы моногидрат), натрия гидроксида раствор 0,1 М или хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, вода для инъекций.

Описание:

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: местноанестезирующее средство

Код АТХ: N01BB01

Фармакологические свойства

Бупивакаин – местный анестетик амидного типа. При интратекальном введении эффект наступает быстро, а его продолжительность варьирует от средней до длительной. Длительность эффекта зависит от дозы.

Раствор препарата гипербарический и на его распространение в субарахноидальном пространстве влияет сила тяжести. Небольшой объем распределения в интратекальном пространстве приводит к меньшей средней концентрации и уменьшению длительности эффекта препарата по сравнению с изобарическим раствором. Растворы, не содержащие декстрозу, дают менее предсказуемый уровень блокады.

Относительная плотность при температуре 20°C составляет 1,026 (что соответствует 1,021 при температуре 37°C). pH раствора составляет 4,0-6,0.

Фармакодинамика

Бупивакаин обратимо угнетает проведение импульсов по нервному волокну за счет

блокирования прохождения ионов натрия через клеточную мембрану.

Фармакокинетика

Бупивакаин имеет показатель pK_a – 8,2 коэффициент разделения – 346 (при 25°C в среде н-октанол/фосфатный буфер pH 7,4).

Бупивакаин полностью абсорбируется из субарахноидального пространства; абсорбция носит двухфазный характер, период полувыведения для двух фаз составляет, соответственно, 50 и 400 минут. Медленная элиминация бупивакаина определяется наличием медленной фазы абсорбции, что объясняет более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) после субарахноидального введения по сравнению с внутривенным введением. Концентрация бупивакаина в плазме крови после интратекальной блокады ниже по сравнению с другими видами регионарной анестезии, так как для интратекальной анестезии требуются меньшие дозы препарата. В целом, увеличение максимальной концентрации бупивакаина в плазме крови составляет около 0,4 мкг/мл на каждые введенные 100 мг препарата. Это означает, что доза 20 мг создает концентрацию в плазме крови приблизительно 0,1 мкг/мл.

После внутривенного введения общий плазменный клиренс бупивакаина составляет 0,58 л/мин, объем распределения в равновесном состоянии – 73 л, конечный период полувыведения – 2,7 часа, промежуточный показатель печеночной экстракции – около 0,38 после внутривенного введения. Период полувыведения у новорожденных по сравнению со взрослыми может быть длиннее – до 8 часов. У детей старше трех месяцев период полувыведения равен таковому у взрослых.

Бупивакаин, главным образом, связывается с альфа1-кислыми гликопротеинами плазмы (связывание с белками плазмы – 96 %). После крупных операций концентрация этого белка может быть повышена, что может обуславливать более высокую общую концентрацию бупивакаина в плазме. Свободная фракция бупивакаина не изменяется, поэтому потенциальная токсическая плазменная концентрация хорошо переносится.

Клиренс бупивакаина практически полностью обусловлен метаболизмом бупивакаина в печени и больше зависит от активности ферментных систем печени, чем от перфузии печени.

Бупивакаин подвергается метаболизму в печени, главным образом, путем ароматического гидроксирования до 4-гидроксibuпивакаина и N-деалкилирования до 2,6-пипеколоксилидина (PPX). Обе реакции происходят с участием ферментов цитохрома P4503A4. Около 1 % бупивакаина экскретируется с мочой в неизменном виде в течение суток после введения, и приблизительно 5 % в виде PPX. Концентрация PPX и 4-гидрокси-

бупивакаина в плазме во время и после продленного введения бупивакаина низкая по отношению к введенной дозе препарата.

Бупивакаин проникает через плацентарный барьер с быстрым достижением равновесия по несвязанной фракции. Степень связывания с белками плазмы в кровотоке плода ниже, чем у матери, что приводит к более низким концентрациям бупивакаина в плазме плода по сравнению с общей концентрацией бупивакаина в плазме крови матери.

Бупивакаин проникает в грудное молоко в количествах, не представляющих опасности для ребенка.

Показания к применению

Спинальная анестезия при хирургических операциях, таких как урологические операции и операции на нижних конечностях, длящихся 2-3 часа, и хирургических операциях на органах брюшной полости, длительностью 45-60 минут.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата или к другим местным анестетикам амидного типа.

Следует принять во внимание общие противопоказания к проведению интратекальной анестезии:

- острые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как менингит, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние, а также новообразования ЦНС;
- сужение спинного канала и заболевания позвоночника в фазе обострения (спондилит, опухоль) или недавняя травма (например, перелом) позвоночника;
- септицемия;
- пернициозная анемия с подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга;
- гнойничковое поражение кожи в месте предполагаемой пункции или граничащее с местом пункции;
- кардиогенный или гиповолемический шок;
- нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия.

С осторожностью

- пожилой возраст;
- ослабленные пациенты;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- нарушение функции печени и почек тяжелой степени;
- женщины на поздних сроках беременности;
- рассеянный склероз, гемиплегия, параплегия, нервно-мышечные заболевания;

- совместное применение с антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодарон);
- совместное применение с другими местными анестетиками или с препаратами, имеющими структурное сходство с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты Ib класса (например, лидокаин, мексилетин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Бупивакаин применялся у большого количества беременных женщин и женщин детородного возраста. Влияния препарата на репродуктивную функцию или повышение частоты пороков развития отмечено не было (см. раздел «Фармакокинетика»). У пациенток на поздних сроках беременности рекомендуется использовать уменьшенные дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Период грудного вскармливания

Бупивакаин проникает в грудное молоко в количествах, не представляющих опасности для ребенка.

Способ применения и дозы

Препарат должен применяться только врачами, имеющими опыт проведения регионарной анестезии или под их наблюдением.

Необходимо использовать наименьшую из возможных доз для адекватной анестезии.

Дозы, приведенные ниже, являются ориентировочными для взрослых пациентов. Дозу следует корректировать индивидуально для каждого конкретного пациента.

У пациентов пожилого возраста и женщин на поздних сроках беременности следует использовать препарат в уменьшенной дозе.

Рекомендуемые дозы препарата Бупивакаин Спинал Хэви у взрослых

Показание	Доза	Доза	Начало действия (примерно)	Длительность действия (примерно)
Урологические операции	1,5-3 мл	7,5-15 мг	5-8 мин	2-3 ч
Операции на нижних конечностях, в том числе, на бедре	2-4 мл	10-20 мг	5-8 мин	2-3 ч
Операции на органах брюшной полости (включая кесарево сечение)	2-4 мл	10-20 мг	5-8 мин	45-60 мин

Рекомендуемая область введения – ниже L3.

В настоящее время нет опыта клинического применения доз выше 20 мг.

Следует вводить спинальную инъекцию только после точного определения субарахноидального пространства путем люмбальной пункции (прозрачная спинномозговая жидкость вытекает из иглы для спинальной анестезии или наблюдается при аспирации). В случае неудачной анестезии, другая попытка ввести лекарственный препарат может быть предпринята только в случае его введения на другом уровне и в меньшем объеме. Одной из причин отсутствия эффекта может быть плохое интратекальное распределение лекарственного препарата, которое может быть исправлено изменением положения пациента.

Дети (с массой тела до 40 кг)

Бупивакаин Спинал Хэви может применяться у детей. У новорожденных и младенцев объем спинномозговой жидкости относительно большой, поэтому им требуется более высокая доза в расчете на кг массы тела, чем взрослым, для достижения аналогичного уровня блокады.

Регионарная анестезия у детей должна проводиться врачом, имеющим опыт использования данного вида анестезии у пациентов данной популяции.

Дозы, указанные в таблице, являются ориентировочными для пациентов детского возраста; наблюдались индивидуальные отклонения. В стандартных руководствах приведена информация о факторах, влияющих на различные техники блокады, и индивидуальные потребности пациентов. Необходимо использовать наименьшую из возможных доз для адекватной анестезии.

Рекомендуемые дозы препарата Бупивакаин Спинал Хэви у детей

Масса тела	Доза
< 5 кг	0,4-0,5 мг/кг
5-15 кг	0,3-0,4 мг/кг
15-40 кг	0,25-0,3 мг/кг

Побочное действие

Побочные реакции, вызванные самим лекарственным препаратом, сложно отличить от физиологических проявлений блокады нервов (например, артериальная гипотензия, брадикардия, временная задержка мочи), реакций, вызванных непосредственно (например, спинальная гематома) или косвенно (например, менингит, эпидуральный абсцесс) введением иглы, или реакций, связанных с утечкой спинномозговой жидкости (например, постпункционная головная боль).

Информация о симптомах и лечении острой системной токсичности приведена в разделе «Передозировка».

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота развития нежелательных реакций представлена в соответствии с классификацией, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть определена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции, анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головные боли после прокола твердой оболочки спинного мозга; нечасто – парестезия, парез, дизестезия; редко – полная непредвиденная спинномозговая блокада, параплегия, паралич, нейропатия, арахноидит.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – артериальная гипотензия, брадикардия; редко – остановка сердца.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – угнетение дыхания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – рвота.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – слабость мышц, боли в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – задержка мочи, недержание мочи.

Дети

У детей отмечаются такие же побочные реакции, как у взрослых пациентов, однако выявление ранних проявлений токсичности местных анестетиков у детей может быть затруднено, если спинальная анестезия проводится на фоне седации или общей анестезии.

Передозировка

Острая системная токсичность

Бупивакаин может вызывать острые токсические реакции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем при введении в высоких дозах, и особенно, в случае внутрисосудистого введения. Однако для спинальной анестезии препарат применяется в низкой дозе, и поэтому риск передозировки маловероятен. Тем не менее, при совместном применении с другими местными анестетиками может развиваться системная токсичность из-за суммирования токсических эффектов.

Лечение

В случае полного спинального блока следует поддерживать адекватную вентиляцию легких (освободить дыхательные пути, обеспечить подачу кислорода, если требуется, выполнить интубацию и обеспечить искусственную вентиляцию легких). В случае развития артериальной гипотензии/брадикардии следует ввести сосудосуживающий препарат, предпочтительно с инотропным эффектом.

При появлении признаков острой системной интоксикации необходимо немедленно прекратить введение местных анестетиков. Терапия должна быть направлена на поддержание вентиляции легких, подачу кислорода и поддержание кровообращения.

Следует всегда использовать кислород; при необходимости – выполнить интубацию и наладить искусственную вентиляцию легких (возможно, с гипервентиляцией). В случае развития судорог следует ввести диазепам. При развитии брадикардии необходимо ввести атропин. В случае развития сосудистого шока следует обеспечить внутривенное введение жидкостей, ввести добутамин, и, если потребуется, норадреналин (первоначально в дозе 0,05 мкг/кг/мин, и, если потребуется, увеличивать дозу на 0,05 мкг/кг/мин каждые 10 минут), руководствуясь данными мониторинга гемодинамических параметров в более тяжелых случаях. Также можно применить эфедрин. При остановке кровообращения могут потребоваться длительные (несколько часов) реанимационные мероприятия. Во всех случаях необходимо корректировать ацидоз.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Бупивакаин должен использоваться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или препараты, которые сходны по структуре с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты Ib класса, из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта.

Совместное применение бупивакаина с антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодароном) не изучалось в специальных исследованиях взаимодействия, однако рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов (см. также раздел «Особые указания»).

Не рекомендуется смешивать растворы для интратекальной анестезии с другими препаратами.

Особые указания

Регионарная и местная анестезия должна проводиться опытными специалистами в соответствующем образом оборудованном помещении при доступности готового к немедленному использованию оборудования и препаратов, необходимых для проведения мониторинга сердечной деятельности и реанимационных мероприятий. Персонал,

выполняющий анестезию, должен быть квалифицированным и обучен технике выполнения анестезии, должен быть знаком с диагностикой и лечением системных токсических реакций, нежелательных явлений и реакций и других осложнений.

Следует иметь ввиду, что спинальная анестезия может иногда приводить к обширным блокадам с параличом межреберных мышц и диафрагмы, особенно у беременных женщин. С осторожностью следует вводить препарат пациентам с атриовентрикулярной блокадой II или III степени, так как местные анестетики могут снижать проводимость миокарда. Особое внимание следует уделять пожилым пациентам, пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени, нарушением функции почек тяжелой степени, ослабленным пациентам.

Пациенты, получающие антиаритмические препараты III класса (такие как амиодарон), должны находиться под пристальным медицинским наблюдением, включающим контроль ЭКГ, учитывая аддитивный эффект бупивакаина и антиаритмических препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы.

Подобно другим местным анестетикам, бупивакаин может вызывать острые токсические реакции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, если его применение приводит к высокой концентрации препарата в крови. Особенно это может проявиться в случае непреднамеренного внутрисосудистого введения или введения в области высокой васкуляризации.

На фоне высокой концентрации бупивакаина в плазме отмечались случаи возникновения желудочковой аритмии, фибрилляции желудочков, внезапного сердечно-сосудистого коллапса и смерти. Однако дозы, обычно используемые для спинальной анестезии, нечасто приводят к высокой системной концентрации препарата.

Редкая, но в тоже время серьезная побочная реакция, которая может развиваться при спинальной анестезии, – это распространенный или полный спинальный блок, приводящий к угнетению деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Угнетение сердечно-сосудистой системы вызвано обширной симпатической блокадой, которая может привести к артериальной гипотензии, брадикардии и даже остановке сердца. Блокада иннервации дыхательных мышц, в том числе диафрагмы, может вызвать угнетение дыхания.

Риск распространенного или полного спинального блока повышен у пожилых пациентов и пациенток на поздних сроках беременности, поэтому у таких пациентов следует применять препарат в уменьшенной дозе.

Спинальная анестезия может привести к снижению артериального давления и брадикардии.

Риск можно уменьшить внутривенным введением кристаллоидных или коллоидных растворов. Снижение артериального давления необходимо сразу же корректировать, например, внутривенным введением 5-10 мг эфедрина, которое при необходимости можно повторять.

Повреждение нервной ткани является редким осложнением интратекальной анестезии и может привести к парестезии, анестезии, мышечной слабости и параличу. Следует соблюдать осторожность у пациентов с рассеянным склерозом, гемиплегией, параплегией и нервно-мышечными заболеваниями, хотя отрицательное влияние спинальной анестезии у таких пациентов не отмечено.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В зависимости от дозы и способа применения, бупивакаин может оказывать транзиторное влияние на двигательную функцию и координацию.

Форма выпуска

Раствор для интратекального введения 5 мг/мл.

По 4 мл препарата в ампулы нейтрального бесцветного или светозащитного стекла с кольцом излома или с надрезом и точкой марки НС-1 или НС-3. 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 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают инструкцию по применению и скарификатор ампульный.

Скарификатор ампульный не вкладывают при использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (контурные ячейковые упаковки в пачке). Не замораживать.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

125362, г. Москва, ул. Водников, д. 2, офис 31

Производитель/Организация, принимающая претензии

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

Сообщить о нежелательных реакциях можно по телефону (3522) 55-51-80 или на сайте:
www.brightway.ru, в разделе «VELPHARM» – «Фармаконадзор».

Представитель фирмы



М.А. Пишке