

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Максикаин®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Максикаин®

Международное непатентованное наименование: бупивакаин

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав:

1 мл содержит:

Действующее вещество: бупивакаина гидрохлорида моногидрат – 5,28 мг

(в пересчете на бупивакаина гидрохлорид) – 5 мг

Вспомогательные вещества:

натрия хлорид – 8 мг

1 М раствор натрия гидроксида или

1 М раствор хлористоводородной кислоты – до pH 4,0-6,5

вода для инъекций – до 1 мл.

Описание: Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: анестетики; местные анестетики; амиды.

Код АТХ: N01BB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Бупивакаин обратимо угнетает проведение импульсов по нервному волокну за счет блокирования прохождения ионов натрия через клеточную мембрану.

По сравнению с цереброспинальной жидкостью Бупивакаин представляет собой слабый гипербарический раствор при температуре 20 °С и обладает свойствами слабого гипобарического раствора при температуре 37 °С. В целом раствор препарата можно рассматривать как изобарический, поскольку на его распространение в субарахноидальном пространстве незначительно влияет сила тяжести.

Относительная плотность при температуре 20 °С составляет 1,004 (1,000 при температуре 37 °С).

Фармакокинетика

Абсорбция

Бупивакаин полностью абсорбируется из субарахноидального пространства; абсорбция носит двухфазный характер, период полувыведения для двух фаз составляет соответственно 50 и 408 минут. Медленная элиминация бупивакаина определяется наличием медленной фазы абсорбции, что объясняет более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) после эпидурального 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 препарата в плазме крови составляет около 0,4 мг/л на каждые введенные 100 мг препарата. Это означает, что доза 20 мг создает концентрацию в плазме крови приблизительно 0,1 мг/л.

Распределение

После внутривенного введения общий плазменный клиренс бупивакаина составляет 0,58 л/мин, объем распределения в равновесном состоянии 73 л, конечный период полувыведения 2,7 ч, промежуточный показатель печеночной экстракции около 0,38 после внутривенного введения. Бупивакаин в основном связывается с α 1-кислыми гликопротеинами плазмы (связывание с белками плазмы – 96 %).

Клиренс бупивакаина практически полностью обусловлен метаболизмом препарата в печени и более чувствителен к изменениям активности печеночных ферментов, чем к печеночной перфузии.

Бупивакаин легко 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 препарата в плазме плода по сравнению с общей концентрацией препарата в плазме крови матери.

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

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

Биотрансформация

Бупивакаин подвергается метаболизму в печени, главным образом, путем ароматического гидроксилирования до 4-гидрокси-бупивакаина и N-деалкилирования до пипеколилксилидина (PPX) с участием ферментов цитохрома P450 3A4.

Элиминация

Около 1 % бупивакаина экскретируется с мочой в неизменном виде в течение суток после введения, и приблизительно 5 % в виде PPX. Концентрация PPX и 4-гидроксипупивакаина в плазме во время и после продленного введения бупивакаина низкая по отношению к введенной дозе препарата.

Показания к применению

- Спинальная анестезия.
- Интратекальная (субарахноидальная, спинальная) анестезия при хирургических вмешательствах и акушерских операциях.
- При операциях на нижних конечностях, включая тазобедренный сустав, продолжительность которых составляет 1,5–4 часа.

Противопоказания

- гиперчувствительность к бупивакаину и/или к любому из вспомогательных веществ, или к другим местным анестетикам амидного типа.
- внутривенная регионарная анестезия (блокада Бира), так как случайной попадание бупивакаина в системный кровоток может вызвать острую системную токсичность. Следует принять во внимание общие противопоказания к проведению интратекальной анестезии:
- острые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как менингит, новообразование, полиомиелит, повышение или подозрение на повышенное внутричерепное давление, внутричерепное кровоизлияние;
- сужение спинномозгового канала и заболевания позвоночника в фазе обострения (например, спондилит, туберкулез, 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, сердечная недостаточность;
- нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия (за исключением низких доз гепарина);
- специфические сердечно-сосудистые заболевания миокардиального, ишемического или клапанного происхождения, если проводимая процедура потребует сенсорного блока Т6.

С осторожностью

- Пожилой возраст.

- Женщины на поздних сроках беременности.
- Общее тяжелое состояние: у пациентов с ацидозом или гипоксией существует повышенный риск развития тяжелых токсических реакций со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы.
- Прогрессирующие заболевания печени или тяжелые нарушения функции почек;
- Частичная или полная атриовентрикулярная (АВ) блокада, ввиду угнетения местными анестетиками проводимости миокарда.
- Совместное применение с антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодарон), требующее пристального наблюдения и контроля параметров электрокардиограммы (ЭКГ), ввиду потенцирования сердечных эффектов.
- 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).
- Гиповолемия из-за риска развития внезапной и тяжелой гипотензии, независимо от используемого местного анестетика. Гипотензия после интратекальной анестезии чаще встречается у взрослых, чем у детей в возрасте до 8 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Максикаин® можно назначать во время беременности.

Бупивакаин использовался у большого количества беременных женщин и женщин детородного возраста. Влияния препарата на репродуктивную функцию или повышение частоты пороков развития отмечено не было (см. подраздел «Фармакокинетика»). У пациенток на поздних сроках беременности рекомендуется использовать уменьшенные дозы препарата из-за риска угнетения дыхания новорожденных, артериальной гипотензии и брадикардии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Грудное вскармливание

Препарат Максикаин® можно назначать во время грудного вскармливания.

Бупивакаин проникает в грудное молоко в незначительных количествах, не представляющих опасности для ребенка при применении препарата в терапевтических дозах.

Способ применения и дозы

Дозы приведенные ниже, являются ориентировочными для взрослых пациентов. Дозу следует корректировать индивидуально для каждого конкретного пациента. За информацией об индивидуальных потребностях пациентов и о факторах, влияющих на технику проведения блокады, следует обратиться к стандартным руководствам.

Необходимо использовать наименьшую из возможных доз для достижения адекватной анестезии.

У пациентов пожилого возраста и женщин на поздних сроках беременности следует использовать препарат в уменьшенной дозе, снизив ее на 20–30 % (см. раздел 4.4).

Рекомендуемые дозы препарата Максикаин® у взрослых

Показание	Доза, мл	Доза, мг	Начало действия, мин (примерно)	Длительность действия, ч (примерно)
Хирургические операции на нижних конечностях, включая тазобедренный сустав	2–4	10–20	5–8	1,5–4

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

Дети

Препарат Максикаин® 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 возрастной группы.

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 об индивидуальных потребностях пациентов. Необходимо использовать наименьшую из возможных доз для достижения адекватной анестезии.

Рекомендуемые дозы препарата Максикаин® у детей:

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

До начала введения препарата Максикаин® необходимо установить венозный катетер. Следует вводить спинную 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 пункции 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.

Побочное действие

Нежелательные реакции на препарат Максикаин® аналогичны нежелательным реакциям, возникающим при интратекальном введении других местных анестетиков длительного действия.

Нежелательные 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 потерей спинномозговой жидкости (например, постпункционная головная боль).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Редко	Аллергические реакции, анафилактический шок
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто Нечасто Редко	Постпункционная головная боль Парестезия, парез, дизестезия Тотальный спинальный блок (непреднамеренный), параплегия, паралич, нейропатия, арахноидит
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто Редко	Брадикардия Остановка сердца
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Очень часто	Артериальная гипотензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Редко	Угнетение дыхания

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Нечасто	Мышечная слабость, боль в спине
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Задержка мочи, недержание

Применение у детей

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

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

Симптомы

Артериальная гипотензия, брадикардия, аритмия, нарушение функции ЦНС.

Острая системная токсичность

Применение лекарственного препарата Максикаин® в соответствии с рекомендациями не приводит к такой концентрации препарата в плазме, при которой могут возникнуть системные токсические проявления. Однако при применении препарата в комбинации с другими местными анестетиками может развиваться острая системная токсичность за счет суммирования токсических эффектов.

Лечение

При появлении признаков острой системной токсичности или тотального спинального блока необходимо немедленно прекратить введение местных анестетиков, купировать неврологические нарушения (судороги, угнетение ЦНС), обеспечивая адекватную вентиляцию легких (свободные дыхательные пути, кислород, при необходимости посредством интубации и контролируемого дыхания).

В случае развития сосудистого шока следует немедленно приступить к сердечно-легочной реанимации: ввести добутамин, и, по необходимости, норадреналин (первоначально в дозе 0,05 мкг/кг/мин, и, если потребуется, увеличивая дозу на 0,05 мкг/кг/мин каждые 10 минут), руководствуясь данными мониторинга гемодинамических параметров в более тяжелых случаях. Жизненно важны оптимальное снабжение кислородом, вентиляция легких, стабилизация системы кровообращения и лечение ацидоза.

При угнетении сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотензия, брадикардия) необходимо применение вазопрессоров (предпочтительно с инотропным эффектом),

например, внутривенное введение 5–10 мг эфедрина, которое при необходимости следует повторить через 2–3 минуты. Пациенту также вводится внутривенно дополнительный объем жидкости. Детям следует вводить дозу эфедрина в соответствии с их возрастом и весом.

При появлении судорог на фоне системной токсичности следует проводить терапию, направленную на поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы, адекватной оксигенации и купирование судорог. Если в течение 15–20 секунд судороги не прекращаются самостоятельно, следует внутривенно ввести противосудорожный препарат. Внутривенное введение тиопентала натрия 1–3 мг/кг обеспечивает быстрое купирование судорог. Можно использовать 0,1 мг/кг диазепама внутривенно, хотя его действие будет развиваться более медленно. Длительные судороги могут препятствовать вентиляции и оксигенации. Для быстрого купирования судорог можно ввести суksamетоний 1 мг/кг. Для контроля оксигенации следует рассмотреть возможность проведения эндотрахеальной интубации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Максикаин должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или препараты, сходные по структуре с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты Ib класса (например, лидокаин), из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта.

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

Циметидин снижает клиренс бупивакаина, что требует возможного снижения используемой дозы.

Совместное применение бупивакаина и верапамила повышает риск развития блокады сердца.

Совместное применение бупивакаина и пропофола может привести к повышению гипнотического эффекта пропофола.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) совместно с бупивакаином повышают риск развития брадикардии и артериальной гипотензии, приводящим к нарушениям сознания.

Не рекомендуется смешивать растворы для интратекальной анестезии с другими препаратами.

Особые указания

Инtrateкальная анестезия должна проводиться только врачом, имеющим опыт проведения регионарной анестезии, или под контролем опытного специалиста, обладающего необходимыми знаниями и опытом.

Процедура регионарной анестезии всегда должна проводиться в надлежащем образом оборудованном и укомплектованном персоналом помещении с немедленным доступом к реанимационному оборудованию и лекарственным препаратам для обеспечения мониторинга и реанимационных мероприятий. Перед началом спинальной анестезии должен быть установлен внутривенный катетер. Персонал, проводящий анестезию, должен быть соответствующим образом подготовлен и обучен диагностике и лечению возможных нежелательных реакций, системных токсических реакций или других возможных осложнений (см. раздел «Передозировка»).

Спинномозговую инъекцию следует выполнять только после подтверждения попадания иглы в субарахноидальное пространство при поясничной пункции. Подобно другим местным анестетикам, бупивакаин может вызывать острые токсические реакции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, если его использование приводит к высокой концентрации препарата в крови. Это особенно актуально при непреднамеренном внутрисосудистом введении или введении в хорошо кровоснабжаемую область.

На фоне высокой концентрации бупивакаина в плазме крови были зафиксированы случаи развития желудочковой аритмии, фибрилляции желудочков, внезапного острого нарушения кровообращения и смерти. Однако стандартные дозы, используемые для инtrateкальной анестезии, не приводят к высокой системной концентрации препарата.

При проведении местной анальгезии пациентам со стенокардией или перенесенным инфарктом миокарда предпочтение отдается применению эпидуральной анальгезии, при которой более медленное начало действия препарата позволяет снизить риск тяжелой гипотензии. Для спинальной анальгезии можно использовать технику субарахноидального введения препарата, при которой происходит постепенное наступление анальгезии.

Хотя местная анальгезия обычно является предпочтительным методом анестезии, некоторым пациентам необходимо уделять особое внимание, чтобы уменьшить риск развития тяжелых нежелательных реакций:

- пациенты пожилого возраста и пациенты с общим тяжелым состоянием. У пациентов с ацидозом или гипоксией существует повышенный риск развития тяжелых токсических реакций со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем;
- пациентки на поздних сроках беременности;

- пациенты с частичной или полной АВ-блокадой, так как местный анестетик может угнетать проводимость миокарда;
- пациенты с прогрессирующим заболеванием печени или тяжелым нарушением функции почек;
- у пациентов с гиповолемией во время интратекальной анестезии может развиваться внезапная и тяжелая артериальная гипотензия независимо от применяемого местного анестетика. Артериальная гипотензия, которая может развиваться у взрослых после интратекальной блокады, редко отмечается у детей в возрасте до 8 лет;
- пациенты, принимающие антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), нуждаются в тщательном наблюдении и мониторинге ЭКГ из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);

Спинальная анестезия может вызвать артериальную гипотензию и брадикардию. Риск развития подобных нежелательных реакций может быть уменьшен, например, путем введения вазопрессорных препаратов. При развитии у пациента артериальной гипотензии необходимо немедленное внутривенное введение симпатомиметиков, которое при необходимости можно повторить.

Редкая, но в то же время серьезная нежелательная реакция, которая может развиваться при спинальной анестезии – это высокая или полная спинальная блокада, приводящая к угнетению сердечно-сосудистой деятельности и дыхательной функции. Угнетение сердечно-сосудистой деятельности вызывается обширной симпатической блокадой, которая может привести к гипотензии, брадикардии и даже остановке сердца. Блокада иннервации дыхательных мышц, в том числе диафрагмы, вызывает нарушение дыхания. Существует повышенный риск высокой или полной спинальной блокады у пожилых пациентов и пациенток на поздних сроках беременности. Поэтому у таких пациентов рекомендуется применять уменьшенные дозы препарата.

Артериальная гипотензия часто развивается у пациентов с гиповолемией вследствие кровотечения и у пациентов с аорто-кавальной окклюзией вследствие новообразований в брюшной полости или увеличения размеров матки на поздних сроках беременности. Артериальная гипотензия плохо переносится пациентами с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями.

Неврологическая травма является редким последствием интратекальной анестезии и может привести к парестезии, анестезии, двигательной слабости и параличу. Иногда эти травмы являются постоянными.

Считается, что интратекальная анестезия не оказывает негативного влияния на неврологические расстройства, такие как рассеянный склероз, гемиплегия, параплегия и нервно-мышечные нарушения, но следует соблюдать осторожность. Перед началом лечения следует рассмотреть вопрос о том, перевешивает ли польза возможные риски для пациента.

Вспомогательные вещества

Препарат Максикаин® содержит 8 мг натрия на 1 мл. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Помимо прямого анестезирующего действия местные анестетики могут оказывать очень слабое угнетающее действие на когнитивную функцию и координацию и вызывать временные нарушения двигательной функции и внимания даже при отсутствии выраженной системной токсичности для ЦНС и могут временно ухудшать двигательные навыки и бдительность.

Форма выпуска

Раствор для инъекций.

По 4 или 10 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку или маркировку наносят на ампулу быстроскрепляющейся краской для стеклянных изделий.

По 10 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона.

Коробку оклеивают этикеткой-бандеролью из бумаги для печати офсетной.

По 5 или 10 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или бумаги с полиэтиленовым покрытием, или без фольги, или без бумаги.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Допускается на пачку картонную или коробку картонную наклеивать самоклеящуюся этикетку с указанием средств идентификации.

Условия хранения

При температуре от 2 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

АО «Новосибхимфарм»

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/

Организация, принимающая претензии:

АО «Новосибхимфарм»

630028, Россия, Новосибирская обл.,

г. Новосибирск, ул. Декабристов, 275

Тел.: 8 (383) 363-32-44

Факс: 8 (383) 363-32-55.