

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бупивакаин, 5 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бупивакаин.

Каждый мл раствора содержит бупивакаина гидрохлорида моногидрат 5,28 мг/мл (в пересчете на бупивакаина гидрохлорид 5,0 мг/мл).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия хлорид (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- Хирургическая анестезия у взрослых и детей старше 12 лет.
- Инфильтрационная анестезия, когда требуется достижение длительного анестезирующего эффекта, например, при послеоперационной боли.
- Проводниковая анестезия с продолжительным эффектом или эпидуральная анестезия в случаях, при которых добавление эпинефрина противопоказано, и значительное расслабление мышц не требуется.
- Анестезия в акушерстве.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Бупивакаин должен применяться только врачами, имеющими опыт проведения местной анестезии или под их наблюдением.

Режим дозирования

Следует использовать минимальную дозу, позволяющую достигнуть адекватной анестезии.

Приведенные ниже дозы носят рекомендательный характер; выбор дозы проводят с учетом глубины анестезии и общего состояния пациента.

Инфильтрационная анестезия: 5-30 мл препарата (25-150 мг бупивакаина).

Межреберная блокада: 2-3 мл препарата (10-15 мг бупивакаина) на один нерв, в общей сложности, не более 10 нервов.

Обширные блокады (например, эпидуральная блокада, сакральная блокада, блокада плечевого сплетения): 15-30 мл препарата (75-150 мг бупивакаина).

Эпидуральная анестезия при кесаревом сечении: 15-30 мл препарата (75-150 мг бупивакаина).

Максимальные рекомендованные дозы

Максимальная рекомендованная доза бупивакаина, определенная из расчета 2 мг/кг массы тела, для взрослых составляет 150 мг в течение 4 часов (что эквивалентно 30 мл препарата Бупивакаин 5 мг/мл). Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 400 мг. Суммарную дозу препарата следует корректировать с учетом возраста и состояния пациента, а также других значимых обстоятельств.

Способ применения

Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать случайного внутрисосудистого введения препарата.

Рекомендуется проводить аспирационную пробу до введения и во время введения препарата. Препарат следует вводить медленно, со скоростью 25-50 мг бупивакаина в минуту или дробными дозами, поддерживая непрерывный словесный контакт с пациентом и контролируя частоту сердечных сокращений. При эпидуральном введении рекомендуется тестовая доза 3-5 мл бупивакаина с эпинефрином. Так, при случайном внутрисосудистом введении отмечается кратковременное увеличение частоты сердечных сокращений, а при случайном интратекальном введении могут развиваться симптомы спинального блока.

При появлении симптомов токсичности введение препарата немедленно прекратить.

Дети

Эффективность и безопасность бупивакаина 5 мг/мл у детей в возрасте до 12 лет не установлена, имеющиеся данные ограничены.

Эффективность и безопасность бупивакаина для эпидурального болюсного или непрерывного введения не установлена, имеющиеся данные ограничены.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата или к другим местным анестетикам амидного типа.
- Состояния, при которых противопоказано проведение эпидуральной анестезии:
 - текущие заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как менингит, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние, а также новообразования ЦНС;
 - туберкулез позвоночника;
 - 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.

Бупивакаин 5 мг/мл не одобрен для применения у детей в возрасте до 12 лет.

Препарат не используется при проведении внутривенной регионарной анестезии (блокада по Бире).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- пожилой возраст;
- ослабленные пациенты;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- нарушение функции печени и почек тяжелой степени;
- женщины на поздних сроках беременности;
- 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);
- парацервикальная блокада.

Особые указания

При выполнении регионарной и местной анестезии, за исключением наиболее простых блокад, оборудование для проведения реанимационных мероприятий должно быть

доступно для немедленного использования. При выполнении обширных блокад перед введением местного анестетика необходимо установить внутривенный катетер.

Были отмечены случаи остановки сердца или смерти во время применения бупивакаина для эпидуральной анестезии или периферической блокады. В некоторых случаях реанимация была затруднена или невозможна, несмотря на правильное ее проведение.

Проведение блокады периферических нервов связано с введением большого объема местного анестетика в области высокой васкуляризации, часто – близко к крупным сосудам. В таких случаях увеличивается риск случайного внутрисосудистого введения местного анестетика и/или системной абсорбции препарата, что, в свою очередь, может привести к повышению плазменной концентрации. Как и все остальные местные анестетики, при высокой концентрации в крови бупивакаин может оказывать токсические эффекты на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Это относится, в особенности, к случайному внутрисосудистому введению или введению в области высокой васкуляризации.

Определенные виды блокад могут быть связаны с серьезными неблагоприятными реакциями, например:

- Эпидуральная анестезия может сопровождаться угнетением сердечно-сосудистой системы, особенно на фоне гиповолемии. Поэтому следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции сердечно-сосудистой системы.
- В редких случаях при ретробульбарном введении возможно проникновение препарата в краниальное субарахноидальное пространство, при этом возникает временная слепота, сердечно-сосудистый коллапс, апноэ и судороги. Эти симптомы требуют незамедлительного лечения.
- При ретробульбарном и перibuльбарном введении местных анестетиков существует небольшой риск возникновения стойкого нарушения функции глазных мышц. Основными причинами являются травма и/или местное токсическое действие введенного препарата на мышцы и/или нервы.
- Случайное внутрисосудистое введение местных анестетиков в области головы и шеи даже в низких дозах может вызывать симптомы токсичности со стороны ЦНС.
- Парацервикальная блокада иногда приводит к брадикардии/тахикардии у плода, поэтому следует тщательно мониторировать сердечный ритм у плода. Тяжесть подобных тканевых реакций зависит от степени повреждения, концентрации местного анестетика и длительности экспозиции ткани к местному анестетику. Поэтому следует использовать наименьшую эффективную дозу препарата. Следует соблюдать осторожность у пациентов с атриовентрикулярной блокадой II или III стадии, поскольку местные анестетики могут снижать проводимость миокарда. Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени или почек тяжелой степени, пожилых или ослабленных пациентов.

Пациенты, получающие антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), должны находиться под тщательным наблюдением с контролем ЭКГ с учетом риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы из-за возможного аддитивного эффекта.

При эпидуральной анестезии могут отмечаться артериальная гипотензия и брадикардия. Снизить вероятность этих осложнений можно путем предварительного введения кристаллоидных или коллоидных растворов. В случае артериальной гипотензии следует проводить терапию немедленно, например, внутривенно ввести эфедрин в дозе 5-10 мг, при необходимости введение можно повторить.

Были отмечены случаи хондролиза при послеоперационной продленной внутрисуставной инфузии местных анестетиков. В большинстве описанных случаев проводилась инфузия в плечевой сустав. Причинно-следственная связь с использованием анестетиков не установлена из-за наличия нескольких предрасполагающих факторов. Бупивакаин не одобрен для продленной внутрисуставной инфузии.

Специальная информация о вспомогательных веществах

В каждом миллилитре препарата содержится 3,15 мг натрия в виде натрия хлорида, что при максимальной дозе в 30 мл соответствует 94,5 мг натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Бупивакаин должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или антиаритмические препараты Ib класса, из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта.

Совместное применение бупивакаина с местными анестетиками и антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодароном) не изучалось в исследованиях лекарственного взаимодействия, однако рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Следует использовать препарат только в том случае, если ожидаемая польза для матери, превышает возможный риск для плода.

Беременность

Бупивакаин использовался у большого числа беременных женщин и женщин детородного возраста, однако, до настоящего времени не отмечалось специфических изменений репродуктивной функции у женщин детородного возраста и повышения частоты дефектов развития у плода.

Добавление эпинефрина к бупивакаину может уменьшать кровоток в матке и ее сократимость, особенно при случайном введении раствора анестетика в сосуды матери.

Нежелательные реакции, вызванные действием местного анестетика у плода, такие как брадикардия, наиболее часто обнаруживаются при парацервикальной блокаде (анестетик при этом достигает плода в высокой концентрации).

Лактация

Так же как и другие местные анестетики, бупивакаин может проникать в грудное молоко в незначительных количествах, не представляющих опасность для ребенка.

Фертильность

Данные по воздействию на фертильность и репродуктивную функцию отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, вызванные препаратом, трудно отличить от физиологических проявлений блокады нервов (например, артериальная гипотензия, брадикардия), реакций, вызванных непосредственно (например, повреждение нерва) или косвенно (например, эпидуральный абсцесс) введением иглы.

Повреждение нервной ткани является редким, но известным осложнением регионарной анестезии, в особенности, эпидуральной и спинальной анестезии.

Информация о симптомах и лечении острой системной токсичности приводится в разделе 4.9.

По частоте нежелательные реакции разделены, согласно критериям ВОЗ, на следующие категории: 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, включая отдельные случаи ($> 1/10000$).

Со стороны нервной системы: часто - парестезия, головокружение; нечасто – симптомы токсичности со стороны ЦНС (судороги, периоральная парестезия, онемение языка,

гиперакузия, зрительные нарушения, потеря сознания, тремор, головокружение, шум и звон в ушах, дизартрия); редко – нейропатия, повреждение периферических нервов, арахноидит, парез, параплегия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - артериальная гипотензия; часто – брадикардия, артериальная гипертензия; редко – остановка сердца, аритмия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): очень часто – тошнота; часто – рвота.

Со стороны мочеполовой системы: часто - задержка мочи.

Со стороны дыхательной системы: редко - угнетение дыхания.

Со стороны иммунной системы: редко - аллергические реакции, анафилактический шок.

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 блокада проводится на фоне седации или общей анестезии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +7 495 698 15 73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая системная токсичность

Симптомы острой системной токсичности могут отмечаться со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой систем. Они обусловлены высокой концентрацией местного анестетика в крови в результате случайного внутрисосудистого введения препарата, передозировки или необычно быстрой абсорбции из области высокой васкуляризации (см. раздел 4.4).

Симптомы токсичности со стороны ЦНС схожи для всех местных анестетиков амидного типа, в то время как проявления со стороны сердечно-сосудистой системы различаются в большей степени при применении различных препаратов. Случайное внутрисосудистое введение местного анестетика может немедленно (от нескольких секунд до нескольких минут) вызвать системную токсическую реакцию. В случае передозировки симптомы системной токсичности развиваются позже (через 15-60 минут после инъекции) из-за более медленного повышения концентрации местного анестетика в крови.

Центральная нервная система

Проявления токсичности со стороны ЦНС развиваются постепенно в виде признаков и симптомов нарушения функции ЦНС, тяжесть которых нарастает. Начальными проявлениями токсичности обычно являются головокружение, периоральная парестезия, онемение языка, гиперакузия, шум и звон в ушах и зрительные расстройства. Дизартрия, подергивания мышц или тремор являются более серьезными симптомами и предшествуют развитию генерализованных судорог. Эти явления не следует ошибочно расценивать как невротическое поведение. Вслед за ними возможна потеря сознания и развитие больших судорожных припадков длительностью от нескольких секунд до нескольких минут. Вследствие повышенной мышечной активности и нарушения нормального

процесса дыхания вскоре после начала судорог появляются гипоксия и гиперкапния. В тяжелых случаях может развиваться апноэ. Ацидоз усиливает токсический эффект местных анестетиков. Данные явления разрешаются за счет метаболизма местного анестетика и его перераспределения из ЦНС. Купирование токсических явлений может наступать быстро, если анестетик не был введен в очень большом количестве.

Сердечно-сосудистая система

Появление симптомов токсичности со стороны сердечно-сосудистой системы, как правило, свидетельствуют о тяжести клинической ситуации. Им обычно предшествуют симптомы токсичности со стороны ЦНС, распознавание которых может быть затруднено в случае общей анестезии или глубокой седации при применении таких препаратов, как бензодиазепины и барбитураты. На фоне высокой системной концентрации местных анестетиков отмечены артериальная гипотензия, брадикардия, аритмия и, в ряде случаев, остановка сердца. Токсические реакции со стороны сердечно-сосудистой системы часто связаны с нарушением внутрисердечной проводимости и функции миокарда, что приводит к уменьшению сердечного выброса, артериальной гипотензии, атриовентрикулярной блокаде, брадикардии и, в ряде случаев, к желудочковой аритмии, в том числе, к желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и остановке сердца. Этим симптомам обычно предшествуют проявления тяжелой токсичности со стороны ЦНС, например, судороги, однако в редких случаях остановка сердца возникала без предшествующих симптомов со стороны ЦНС. При очень быстром внутривенном болюсном введении в коронарных артериях может достигаться высокая концентрация бупивакаина, и токсические эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы могут возникать без предшествующих симптомов со стороны ЦНС или предшествовать этим симптомам. В таких случаях угнетение миокарда может быть первым симптомом токсичности.

Особое внимание нужно обращать на выявление ранних признаков системной токсичности у детей, так как у них обширные блокады часто выполняются на фоне общей анестезии.

Лечение

В случае полного спинального блока следует обеспечить адекватную вентиляцию (обеспечить проходимость дыхательных путей, подачу кислорода, при необходимости – интубацию и искусственную вентиляцию легких). При артериальной гипотензии/брадикардии вводят вазопрессоры, предпочтительно с положительным инотропным эффектом.

При появлении симптомов острой системной токсичности следует немедленно прекратить введение местного анестетика.

Лечение должно быть направлено на поддержание адекватной вентиляции (с подачей кислорода) и гемодинамики.

Во всех случаях системной токсичности необходима оксигенотерапия. При необходимости, следует прибегнуть к интубации и искусственной вентиляции легких (возможно, с гипервентиляцией).

При судорогах показано введение диазепама, при брадикардии – атропина.

При развитии сосудистого шока (артериальная гипотензия, брадикардия) терапия включает внутривенное введение инфузионных растворов, вазопрессоров, инотропных препаратов и/или жировых эмульсий. Следует внутривенно вводить инфузионные растворы, 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. При лечении острой токсичности у детей следует учитывать их возраст и массу тела при выборе доз препаратов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: местноанестезирующее средство.

Код АТХ: N01BB01.

Механизм действия

Местный анестетик длительного действия амидного типа, в 4 раза сильнее лидокаина. Обратимо блокирует проведение импульса по нервному волокну за счет влияния на натриевые каналы. Оказывает гипотензивное действие, замедляет частоту сердечных сокращений. Послеоперационная анальгезия поддерживается в течение 7-14 ч при межреберной блокаде. При однократной эпидуральной инъекции длительность эффекта при использовании концентрации 5 мг/мл составляет от 2 до 5 ч, и до 12 ч - при периферической блокаде нерва.

Использование растворов в концентрации 2,5 мг/мл оказывает меньший эффект на двигательные нервы.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Бупивакаин полностью абсорбируется в кровь из эпидурального пространства; абсорбция носит двухфазный характер, период полувыведения для двух фаз составляет соответственно 7 минут и 6 часов. Медленная элиминация бупивакаина определяется наличием медленной фазы абсорбции эпидурального пространства, что объясняет более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) после эпидурального введения по сравнению с внутривенным введением.

Распределение

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 в/в введения. Бупивакаин, главным образом, связывается с α_1 -кислыми гликопротеинами плазмы (связывание с белками плазмы – 96 %). Клиренс бупивакаина практически полностью обусловлен метаболизмом препарата в печени и больше зависит от активности ферментных систем печени, чем от перфузии печени. Метаболиты обладают меньшей фармакологической активностью, чем бупивакаин.

Плазменная концентрация бупивакаина зависит от дозировки препарата, метода введения препарата, васкуляризация в области введения.

У детей в возрасте от 1 года до 7 лет фармакокинетика препарата сходна с показателями у взрослых.

Метаболизм

Бупивакаин подвергается метаболизму в печени, главным образом, путем ароматического гидроксилирования до 4-гидрокси-бупивакаина и N-деалкилирования до 2,6-пипекоксидина (РРК). Обе реакции происходят с участием изофермента цитохрома CYP3A4.

Элиминация

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

Проникает через плаценту. Связь с белками плазмы в организме плода ниже, чем в организме матери, концентрация несвязанной фракции в организме плода и матери одинакова.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид
Хлористоводородная кислота
Натрия гидроксид
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 мл или 10 мл препарата в ампулы нейтрального стекла 1-го гидролитического класса с кольцом или точкой разлома.

По 4 мл или 10 мл препарата во флаконы медицинские стеклянные прозрачные из стекла 1-го гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми или пробками резиновыми на основе бромбутилкаучука или хлорбутилкаучука, обжатые алюминиевыми колпачками.

На каждую ампулу или флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку из бумаги самоклеящейся.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 5 ампул или 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПЭТФ.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки с флаконами/ампулами вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Б-ФАРМ»

143026, Московская область, г. о. Одинцовский, р. п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, стр. 2А, ком. 2.

Тел.: +7 (499) 145-59-99

Электронная почта: inbox@b-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Б-ФАРМ»

Юридический адрес: 143026, Московская область, г. о. Одинцовский, р. п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, стр. 2А, ком. 2.

Почтовый адрес: 143026, Московская область, г. о. Одинцовский, р. п. Новоивановское, ул.

Агрохимиков, д. 2, а/я 80/1039.

Тел.: +7 (499) 145-59-99, тел. Горячей линии: +7 (926) 601-20-45.

Электронная почта: inbox@b-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.