

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

Бупивакаин, 5 мг/мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бупивакаина гидрохлорид

В 1 мл раствора для инъекции содержит 5,28 мг бупивакаина гидрохлорида моногидрат, что эквивалентно 5,0 мг бупивакаина гидрохлорида.

Каждая ампула по 2 мл содержит 10 мг бупивакаина гидрохлорида.

Каждая ампула по 4 мл содержит 20 мг бупивакаина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – менее чем 1 ммоль (23 мг) на одну дозу (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачная бесцветная жидкость.

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

Лекарственный препарат Бупивакаин показан к применению у взрослых и детей с рождения для спинальной анестезии при хирургических операциях на нижних конечностях, в том числе, операциях на бедре, длящихся 3 – 4 часа и требующих выраженного моторного блока.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования***Взрослые пациенты***

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.

Таблица 1 – Рекомендуемые дозы препарата Бупивакаин у взрослых

Показание	Доза, мл	Доза, мг	Начало	Длительность
			действия, мин (примерно)	действия, ч (примерно)
Хирургические операции на нижних конечностях, в том числе, на бедре	2 – 4	10 – 20	5 – 8	1,5 – 4

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста следует использовать препарат в уменьшенной дозе.

Женщины на поздних сроках беременности

У женщин на поздних сроках беременности следует использовать препарат в уменьшенной дозе.

Дети

Дети (весом до 40 кг)

Бупивакаин 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 2, 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.

Таблица 2 – Рекомендуемые дозы препарата Бупивакаин у детей

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

Способ применения

Интратекально.

До начала введения препарата Бупивакаин необходимо установить венозный катетер.

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.

Рекомендуемая область введения – ниже L₃.

4.3. Противопоказания

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

Следует принимать 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 спинального канала и заболевания позвоночника в фазе обострения (спондилит, опухоль) или недавняя травма (перелом) позвоночника;
- септицемия;
- пернициозная анемия с подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга;
- гнойничковое поражение кожи в месте предполагаемой пункции или граничащее с местом пункции;
- у пациентов с выраженной артериальной гипотензией, такой как кардиогенный или гиповолемический шок;
- нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия.

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;
- рассеянный склероз, гемиплегия, паралич, 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).

Следует иметь в виду, 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 функций 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 систематической 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 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.

Бупивакаин содержит менее чем 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 класса III (например, амиодароном) не изучалось в специальных исследованиях взаимодействия, однако рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов (см. также раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Бупивакаин использовался у большого количества беременных женщин и женщин детородного возраста. Влияния на репродуктивную функцию или повышение частоты пороков развития отмечено не было (см. раздел 5.3.). У пациенток на поздних сроках беременности рекомендуется использовать уменьшенные дозы препарата (см. раздел 4.2., 4.4.).

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота нежелательных реакций оценивается следующим образом: 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 ($< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

Побочные реакции, вызванные самим 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 4.9.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже приведены нежелательные реакции, обнаруженные в ходе клинических исследований и периода пострегистрационного наблюдения.

Системно-органный класс Категория частоты	Побочное действие
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	постпункционная головная боль
Нечасто	парестезия, парез, дизестезия
Редко	полный непреднамеренный спинальный блок, параплегия, паралич, нейропатия, арахноидит
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Очень часто	артериальная гипотензия, брадикардия
Редко	остановка сердца
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Редко	угнетение дыхания
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
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 мочи
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	тошнота
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 спинальная анестезия 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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, увеличить дозу на 0,05 мкг/кг/мин, каждые 10 минут), руководствуясь данными мониторинга гемодинамических параметров в более тяжелых случаях. Также можно применять эфедрин. При остановке кровообращения могут потребоваться длительные (несколько часов) реанимационные мероприятия. Во всех случаях необходимо корректировать ацидоз.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: местноанестезирующее средство.

Код АТХ: N01BB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Бупивакаин имеет показатель pK_a – 8,2, коэффициент разделения – 346 (при температуре 25 °С в среде н-октанол/фосфатный буфер pH 7,4). Фармакологическая активность метаболитов ниже по сравнению с бупивакаином.

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 региональной анестезии, так как для интратекальной анестезии требуется 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 (в/в) 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.

Биотрансформация

Бупивакаин подвергается метаболизму в печени, главным образом, путем ароматического гидроксилирования до 4-гидрокси-бупивакаина и N-деалкилирования до PPX. Обе реакции происходят с участием ферментов цитохрома P4503A4.

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-гидрокси-бупивакаина в плазме во время и после продления 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 препарата в плазме плода по сравнению с общей концентрацией препарата в плазме крови матери.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид

Натрия гидроксида раствор 1 М или хлористоводородной кислоты раствор 1 М

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не рекомендуется смешивать растворы для интратекальной анестезии с другими препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Форма выпуска и упаковка.

По 2 мл, 4 мл препарата в ампулы нейтрального стекла с надрезом и точкой или кольцом излома.

На ампулу наклеивают этикетку из бумаги офсетной или самоклеящуюся этикетку.

По 3, 5 или 10 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку (из пленки поливинилхлоридной) или по 10 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) лекарственного препарата помещают в картонную пачку из картона для потребительской тары марки целлюлозный или мелованный хром-эрзац с формой из картонных ячеек для укладки ампул.

По 1 контурной ячейковой упаковке по 3 ампулы; по 1 контурной ячейковой упаковке по 5 ампул; по 1 контурной ячейковой упаковке по 10 ампул или 2 контурных ячейковых упаковок по 5 ампул; по 4 контурных ячейковых упаковок по 5 ампул, по 2 контурных ячейковых упаковок по 10 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) лекарственного препарата помещают в картонную пачку из картона для потребительской тары целлюлозный или мелованный хром-эрзац.

По 2 мл, 4 мл в ампулы полимерные из полиэтилена высокого давления.

На ампулу маркировка наносится методом каплеструйного нанесения информации или наклеивают этикетку из бумаги офсетной, или самоклеящуюся этикетку.

По 10 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата (листом-вкладышем) помещают в картонную пачку из картона для потребительской тары марки целлюлозный или мелованный хром-эрзац.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата.

Нет особых требований к утилизации.

7. Держатель регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью Химико фармацевтический концерн «МИР»
(ООО ХФК «МИР»)

355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, шоссе Старомарьевское, д. 9Г, помещ. 43.

Тел.: +7(8652) 94-68-14

e-mail: MIR_026@bk.ru

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью Химико фармацевтический концерн «МИР»
(ООО ХФК «МИР»)

355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, шоссе Старомарьевское, д. 9Г, помещ. 43.

Тел.: +7(8652) 94-68-14

e-mail: MIR_026@bk.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичный регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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