

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

Бупивакаин, 5 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бупивакаин.

1 мл раствора содержит 5,0 мг бупивакаина гидрохлорида (5,28 мг в виде бупивакаина гидрохлорида моногидрата).

Вспомогательные 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 инъекций.

Прозрачная бесцветная жидкость.

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

Хирургическая анестезия у взрослых и детей старше 12 лет.

Острые боли у взрослых и детей старше 1 года.

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 нежелательно значительное расслабление мышц.

Анестезия в акушерстве.

При интратекальном введении

Спинальная анестезия при хирургических операциях на нижних конечностях, в том числе операциях на тазобедренном суставе, длящихся 3–4 часа и не требующих выраженного моторного блока.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Применять Бупивакаин могут только врачи, обладающие опытом проведения местной анестезии, или под их наблюдением. Для достижения требуемой степени анестезии необходимо вводить минимально возможную дозу.

Ниже представлены ориентировочные дозы, которые необходимо подвергать коррекции в зависимости от глубины анестезии и состояния пациента.

Инфильтрационная анестезия: 5–60 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (12,5–150 мг бупивакаина) или 5–30 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (25–150 мг бупивакаина).

Диагностическая и терапевтическая блокада: 1–40 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (2,5–100 мг бупивакаина), например, блокада тройничного нерва 1–5 мл препарата (2,5–12,5 мг бупивакаина) и шейно-грудного узла симпатического ствола 10–20 мл препарата (25–50 мг бупивакаина).

Межреберная блокада: 2–3 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (10–15 мг бупивакаина) на один нерв, не превышая общее количество – 10 нервов.

Крупные блокады (например, эпидуральная блокада, блокада крестцового или плечевого сплетения): 15–30 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (75–150 мг бупивакаина).

Анестезия в акушерстве (например, эпидуральная и каудальная анестезии при естественных родах): 6–10 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (15–25 мг бупивакаина) или 6–10 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (30–50 мг бупивакаина).

Через каждые 2–3 часа допускается повторное введение препарата в начальной дозе.

Эпидуральная анестезия при кесаревом сечении: 15–30 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (75–150 мг бупивакаина).

Эпидуральная анальгезия в виде прерывистого болюсного введения: первоначально вводят 20 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (50 мг бупивакаина), затем через каждые 4–6 часов в зависимости от количества поврежденных сегментов и возраста пациента 6–16 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (15–40 мг бупивакаина).

Эпидуральная анальгезия в виде непрерывной инфузии (например, послеоперационные боли):

Тип блокады	Концентрация	Объем	Доза
Эпидуральное введение (на поясничном уровне):			
Болюс*	2,5 мг/мл	5–10 мл	12,5–25 мг
Инфузия	2,5 мг/мл	5–7,5 мл/ч	12,5–18,75 мг**
Эпидуральное введение (на грудном уровне):			
Болюс*	2,5 мг/мл	5–10 мл	12,5–25 мг
Инфузия	2,5 мг/мл	2,5–5 мл/ч	6,25–12,5 мг

Эпидуральное введение (естественные роды):			
Болюс*	2,5 мг/мл	6–10 мл	15–25 мг
Инфузия	2,5 мг/мл	2–5 мл/ч	5–12,5 мг

*Если в течение предыдущего часа препарат не вводился болюсно.

**Не следует превышать максимальную рекомендуемую суточную дозу (см. ниже).

В ходе хирургического вмешательства возможно дополнительное введение препарата.

При одновременном применении наркотических анальгетиков дозу бупивакаина необходимо снизить.

При длительном введении препарата у пациента необходимо регулярно контролировать артериальное давление, частоту сердечных сокращений и другие признаки потенциальной токсичности. При появлении токсических эффектов введение препарата необходимо немедленно прекратить.

Максимальные рекомендуемые дозы

Максимальная рекомендуемая однократная доза, рассчитанная из расчета 2 мг/кг массы тела, составляет для взрослых 150 мг в течение четырех часов. Это эквивалентно 60 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (150 мг бупивакаина) и 30 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (150 мг бупивакаина).

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 400 мг. Однако при расчете общей суточной дозы необходимо учитывать возраст пациента, телосложение и другие значимые условия.

При интратекальном введении

Применять бупивакаин могут только врачи, обладающие опытом проведения местной анестезии, или под их наблюдением. Для достижения требуемой степени анестезии необходимо вводить минимально возможную дозу.

Приведенные ниже дозы являются взрослыми. Подбор дозы проводят индивидуально.

Пожилым пациентам и пациенткам на поздних сроках беременности дозу следует снизить.

Показания к применению	Доза, в мл	Доза, в мг	Начало действия	Продолжительность действия
Хирургические операции на нижних конечностях, в том числе операциях на тазобедренном суставе	2–4 мл	10–20 мг	5–8 мин	1,5–4 ч

Рекомендуемое место инъекции – на уровне L3.

Клинический опыт применения дозы, превышающей 20 мг, отсутствует. До введения препарата необходимо обеспечить внутривенный доступ.

Дети

Регионарную анестезию должен выполнять врач, имеющий опыт работы с детьми и владеющий соответствующей техникой введения.

Дозы у детей, приведенные в таблице, являются ориентировочными. Возможна вариабельность. У детей с высокой массой тела, как правило, необходимо снизить дозу, основываясь на идеальной массе тела. При определении методов анестезии и учета индивидуальных особенностей пациентов следует пользоваться общепринятыми руководствами по анестезии.

Следует вводить минимальную дозу, необходимую для достижения достаточной анестезии.

	Концентрация, мг/мл	Объем, мл/кг	Доза, мг/кг	Начало действия, мин	Продолжитель- ность действия, час
<i>Острая боль</i>					
Каудальная эпидуральная анестезия	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Люмбальная эпидуральная анестезия	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Торакальная эпидуральная анестезия ^b	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Регионарная блокада (например, блокада и инфильтрация малых нервов)	2,5		0,5–2		
	5		0,5–2		
Блокада периферических нервов (например, блокада подвздошно- пахового/ подвздошно- подчревного нервов)	2,5		0,5–2	а)	
	5		0,5–2	а)	

а) – начало и продолжительность блокады периферических нервов зависит от характера блокады и дозы;

б) – при торакальной эпидуральной анестезии препарат вводят во все возрастающих дозах до достижения желаемого уровня обезболивания.

Доза у детей рассчитывается исходя из 2 мг на кг массы тела.

В целях предотвращения попадания препарата в сосудистое русло перед началом и в ходе введения основной дозы следует проводить аспирационный тест. Препарат следует вводить медленно, разделяя общую дозу на несколько введений, особенно при люмбальной и торакальной эпидуральной анестезии, непрерывно наблюдая за показателями жизненно важных органов.

Перитонзиллярная инфильтрационная анестезия у детей с 2 лет: в дозе 7,5 мг и 12,5 мг на миндалину при концентрации бупивакаина 2,5 мг/мл.

Блокада подвздошно-пахового/подвздошно-подчревного нервов у детей с 1 года: 0,1–0,5 мл/кг массы тела при концентрации бупивакаина 2,5 мг/мл, что эквивалентно 0,25–1,25 мг/кг массы тела.

Детям в возрасте 5 лет и старше препарат допускается вводить в концентрации бупивакаина 5 мг/мл, что эквивалентно 1,25–2 мг/кг.

Блокада пениса: 0,2–0,5 мл/кг при концентрации бупивакаина 5 мг/мл, что эквивалентно 1,0–2,5 мг/кг.

Данные об эпидуральной анестезии у детей (болюсное или непрерывное введение) ограничены.

При интратекальном введении

Дети при массе тела менее 40 кг

Бупивакаин, раствор для инъекций 5 мг/мл, допускается применять у детей.

Основное отличие между взрослыми и детьми заключается в том, что у новорожденных и младенцев объем спинномозговой жидкости больше, что для достижения той же степени блокады требует относительно высокой дозы из расчета на килограмм массы тела по сравнению со взрослыми.

Регионарную анестезию должен выполнять врач, имеющий опыт работы с детьми и владеющий соответствующей техникой введения.

Дозы у детей, приведенные в таблице, являются ориентировочными. Возможна вариабельность. При определении методов анестезии и учете индивидуальных особенностей пациентов следует пользоваться общепринятыми руководствами по анестезии. Следует вводить минимальную дозу, необходимую для достижения достаточной анестезии.

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

Способ применения

Ни при каких обстоятельствах нельзя допускать случайного внутрисосудистого введения препарата. До и во время введения препарата рекомендуется осуществлять аспирационную пробу. Препарат необходимо вводить медленно, со скоростью 25–50 мг/мин или дробно, поддерживая непрерывный вербальный контакт с пациентом и контролируя частоту сердечных сокращений. Во время эпидурального введения предварительно вводят дозу 3–5 мл бупивакаина с эпинефрином. При случайном внутрисосудистом введении возникает кратковременное увеличение частоты сердечных сокращений, при случайном интратекальном введении возникает спинальный блок. При возникновении токсических признаков введение немедленно прекращают.

При необходимости получения раствора с концентрацией 2,5 мг/мл возможно разведение препарата с концентрацией 5 мг/мл только совместимыми растворителями, такими как раствор натрия хлорида 0,9 % для инъекций, так как после разведения могут измениться свойства препарата, что может привести к преципитации. Разведение должно проводиться только квалифицированным персоналом с обязательным визуальным контролем перед применением. Возможно использование только прозрачных растворов без видимых частиц. Раствор препарата предназначен только для однократного применения.

При интратекальном введении

Введение осуществляют лишь после подтверждения попадания в субарахноидальное пространство (истечение из иглы прозрачной спинномозговой жидкости или при аспирации). При неудачной попытке следует предпринять лишь одну дополнительную попытку введения на другом уровне и в меньшем объеме. Одной из причин отсутствия эффекта может быть плохое распределение препарата в субарахноидальном пространстве, что можно исправить изменением положения пациента.

Порядок работы с полимерной ампулой

1. Взять ампулу и встряхнуть ее, удерживая за горлышко.
2. Сдавить ампулу рукой, при этом не происходит выделения препарата, и вращающими движениями повернуть и отделить клапан.
3. Через образовавшееся отверстие немедленно соединить шприц с ампулой.
4. Перевернуть ампулу и медленно набрать в шприц ее содержимое.
5. Надеть иглу на шприц.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бупивакаину или к другим местным анестетикам амидного типа, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- тяжелая артериальная гипотензия (кардиогенный или гиповолемический шок);
- детский возраст: до 12 лет при хирургической анестезии, до 1 года: при всех показаниях к применению, за исключением интратекальной анестезии, при которой препарат допускается вводить с рождения;
- внутривенная регионарная анестезия (блокада по Биру) (случайное проникновение бупивакаина в кровеносное русло может вызвать развитие острых системных токсических реакций);
- парацервикальная блокада в акушерстве.

Состояния, являющиеся противопоказаниями к проведению эпидуральной или интратекальной анестезии

- Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (например, менингит, опухоли, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние);
- гнойные инфекции кожи в месте люмбальной пункции или вблизи от него;
- спинальный стеноз, активные заболевания (например, спондилит, опухоли, туберкулез) или травмы (например, перелом) позвоночника;
- сепсис, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга вследствие пернициозной анемии и опухолей головного и спинного мозга;
- кардиогенный или гиповолемический шок;
- нарушение свертывания крови или активная антикоагулянтная терапия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Сердечно-сосудистая недостаточность (возможно прогрессирование), блокады сердца, воспалительные заболевания или инфицирование места инъекции (при инфльтрационной анестезии), дефицит холинэстеразы, почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет), поздний срок беременности (III триместр, см. разделы 4.4. и 4.6.), общее тяжелое состояние, снижение печеночного кровотока (например, при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени), одновременное назначение антиаритмических средств (включая бета-адреноблокаторы), детский возраст (1–12 лет).

Бупивакаин должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или препараты, структурно сходные с местными анестетиками

амидного типа, такими как антиаритмические препараты (например, лидокаин, мексилетин).

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.

Имеются сообщения об остановке сердца или смерти во время использования бупивакаина для эпидуральной анестезии или периферической блокады. В некоторых случаях реанимация была затруднена или невозможна, несмотря на адекватное лечение.

Блокада основных периферических нервов может потребовать введение больших объемов местных анестетиков в хорошо кровоснабжаемые области организма, зачастую вблизи крупных кровеносных сосудов. В таких случаях повышается риск внутрисосудистого введения бупивакаина или системной абсорбции, которые могут привести к высокой концентрации местного анестетика в крови.

Подобно другим местным анестетикам, бупивакаин может вызывать острые токсические реакции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, если в ходе процедуры местной анестезии возникает его высокая концентрация в крови. Наиболее часто это проявляется в случае непреднамеренного внутрисосудистого введения или при хорошем кровоснабжении места введения.

Определенные виды местной анестезии могут приводить к развитию серьезных нежелательных реакций, например:

- Эпидуральная анестезия, особенно на фоне гиповолемии, может привести к угнетению сердечно-сосудистой системы. Следует соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- При ретробульбарном введении препарат может изредка проникать в краниальное субарахноидальное пространство, вызывая временную слепоту, апноэ, судороги, коллапс и другие нежелательные реакции. Купирование указанных реакций необходимо осуществлять незамедлительно.
- При ретробульбарном и перibuльбарном введении местных анестетиков существует определенный риск возникновения стойкого нарушения функции глазных мышц.

Основными причинами являются травма и/или местное токсическое действие на мышцы и/или нервы.

- При непреднамеренном внутрисосудистом введении в область головы или шеи, даже при невысоких дозах, препарат способен вызвать общемозговые симптомы.

Тяжесть описанных выше нежелательных реакций зависит от размера травмы, концентрации местного анестетика и длительности его воздействия на ткани. Поэтому, как и в случае применения других местных анестетиков, необходимо вводить наименьшую эффективную дозу бупивакаина.

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с АВ-блокадой II и III степени, поскольку местные анестетики могут нарушать внутрисердечную проходимость.

Необходимо соблюдать осторожность при введении препарата пациентам пожилого возраста и пациентам с тяжелыми заболеваниями печени, тяжелой почечной недостаточностью или общим неудовлетворительным состоянием.

Необходимо осуществлять тщательное наблюдение и непрерывный контроль ЭКГ у пациентов, получающих антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), поскольку возможна суммация их сердечно-сосудистых эффектов с таковыми у бупивакаина.

При проведении эпидуральной анестезии могут возникнуть снижение артериального давления и брадикардия. Уменьшить вероятность таких осложнений можно путем предварительного введения кристаллоидных и коллоидных растворов. При снижении артериального давления показано немедленное внутривенное введение симпатомиметиков (например, 5–10 мг эфедрина); при необходимости их введение повторяют.

Согласно данным пострегистрационного наблюдения у некоторых пациентов, которым после операции длительно вводили местные анестетики в суставную полость, возникал хондролиз. В большинстве случаев хондролиз плечевого сустава. Причинно-следственная связь с введением бупивакаина окончательно не подтверждена, возможно, хондролиз обусловлен несколькими факторами. В литературе описаны противоречивые данные по механизму возникновения этого состояния. Длительное внутрисуставное введение не является одобренным показанием к применению препарата.

Раствор не содержит консервантов, поэтому его необходимо немедленно вводить после вскрытия флакона или ампулы. Остатки раствора подлежат уничтожению.

При интратекальном введении

Спинальная анестезия может вызывать тяжелые блокады и паралич межреберных мышц и диафрагмы, особенно у беременных.

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с АВ-блокадой II и III степени, поскольку местные анестетики могут нарушать внутрисердечную проходимость. Необходимо соблюдать осторожность при введении препарата пациентам пожилого возраста и пациентам с тяжелыми заболеваниями печени, тяжелой почечной недостаточностью или общим неудовлетворительным состоянием.

Необходимо осуществлять тщательное наблюдение и непрерывный контроль ЭКГ у пациентов, получающих антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), поскольку возможна суммация их сердечно-сосудистых эффектов с таковыми у бупивакаина.

Подобно другим местным анестетикам, бупивакаин может вызывать острые токсические реакции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, если в ходе процедуры местной анестезии возникает его высокая концентрация в крови. Наиболее часто это проявляется в случае непреднамеренного внутрисосудистого введения или при хорошем кровоснабжении места введения.

На фоне высокой концентрации бупивакаина в плазме были зафиксированы случаи желудочковой аритмии, фибрилляции желудочков, внезапного сердечно-сосудистого коллапса и смерти. Вместе с тем, используемые при спинальной анестезии дозы, как правило, не приводят к достижению высокой системной концентрации.

Редкой, но серьезной нежелательной реакцией на спинальную анестезию является высокая или полная спинальная блокада, приводящая к угнетению сердечно-сосудистой системы и дыхания. Угнетение сердечно-сосудистой системы, обусловленной обширной симпатической блокадой, может привести к артериальной гипотензии и брадикардии или даже к остановке сердца. Угнетение дыхания может быть обусловлено блокадой иннервации дыхательных мышц, включая диафрагму.

У пожилых пациентов и пациенток на поздних сроках беременности повышен риск высокого или полного спинального блока, приводящего к угнетению кровообращения и дыхания. У этих пациентов следует снизить дозу.

Спинальная анестезия может привести к снижению артериального давления и брадикардии. Этот риск может быть снижен введением кристаллоидных растворов. При снижении артериального давления его необходимо немедленно купировать, например, путем внутривенного введения 5–10 мг эфедрина.

Неврологические осложнения являются редким последствием спинальной анестезии и могут приводить к парестезии, анестезии, мышечной слабости и параличу. В некоторых случаях эти осложнения носят постоянный характер. Необходимо соблюдать осторожность

у пациентов с рассеянным склерозом, гемиплегией, параплегией и нервно-мышечными расстройствами. До начала лечения следует соотнести пользу и риски для пациента.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит 0,137 ммоль (или 3,145 мг) натрия в 1 мл раствора. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Безопасность и эффективность бупивакаина у детей младше 1 года не изучались, имеются лишь ограниченные данные.

Данные о проведении внутрисуставной блокады бупивакаином у детей 1–12 лет отсутствуют.

Данные о проведении блокады бупивакаином крупных нервов у детей 1–12 лет отсутствуют.

При эпидуральной анестезии препарат следует вводить медленно, руководствуясь возрастом и массой тела, поскольку особенно при эпидуральной анестезии на уровне груди может возникать тяжелая гипотензия и нарушение дыхания.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении бупивакаина с другими местными анестетиками или антиаритмическими средствами Ib класса, так как они могут усиливать токсические эффекты друг друга.

Отдельное изучение взаимодействия местных анестетиков и антиаритмических средств III класса (например, амиодарон) не проводилось, тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность при их одновременном применении (см. раздел 4.4.).

Защелачивание может привести к выпадению осадка, так как растворимость бупивакаина при $pH > 6,5$ снижается.

При подготовке к введению необходимо избегать длительного соприкосновения лекарственного препарата с металлическими предметами, так как ионы металлов могут вызвать реакции в месте введения, проявляющиеся болезненностью и отеком.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение бупивакаина с целью достижения парацервикальной блокады в акушерстве может вызывать у плода тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как брадикардия/тахикардия. Применение бупивакаина в качестве средства для парацервикальной блокады противопоказано (см. раздел 4.3.). Применение препарата по

заявленным показаниям к применению возможно, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

При интратекальном введении

Данные о нежелательном влиянии на беременность отсутствуют. При применении у беременных животных в больших дозах, обнаружено снижение выживаемости потомства у крыс и эмбриотоксические эффекты у кроликов. В связи с этим бупивакаин не следует применять на ранних сроках беременности, если только польза не превышает риски.

На поздних сроках беременности следует снизить дозу (см. раздел 4.4.).

Лактация

Бупивакаин проникает в грудное молоко, однако при его применении в терапевтических дозах влияние на ребенка незначительно.

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

В зависимости от дозы и пути введения местные анестетики могут оказывать преходящее влияние на двигательную функцию и координацию движений.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные лекарственные реакции, вызванные лекарственным препаратом, могут быть трудноотличимы от физиологических проявлений блокады нервов (например, снижение артериального давления, брадикардия), реакций, напрямую (например, повреждение нервов) или косвенно обусловленных введением (например, эпидуральный абсцесс), реакций, обусловленных утечкой спинномозговой жидкости (например, постпункционная головная боль).

Неврологические нарушения являются редкой, но хорошо известной нежелательной лекарственной реакцией, обусловленной местной анестезией, особенно при эпидуральном и интратекальном введении лекарственного препарата.

Симптомы и тактика ведения острой системной токсичности описаны в разделе 4.9.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Система органов	Частота	Нежелательные лекарственные реакции
		реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции, анафилактический шок
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Парестезии, головокружение
	Нечасто	Признаки токсичности со стороны центральной нервной системы: судороги, парестезии в области рта, онемение языка, гипераккузия, нарушения зрения, потеря сознания, тремор, легкое головокружение, шум в ушах, дизартрия
	Редко	Нейропатия, поражение периферических нервов, арахноидит, парез, паралич
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Диплопия
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия
	Редко	Остановка сердца, аритмия
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Снижение артериального давления
	Часто	Повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Угнетение дыхания
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Задержка мочи

При интратекальном введении

Очень часто	<i>Нарушения со стороны сердца:</i> брадикардия. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> снижение артериального давления. <i>Желудочно-кишечные нарушения:</i> тошнота.
Часто	<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> головная боль после пункции твердой мозговой оболочки. <i>Желудочно-кишечные нарушения:</i> рвота. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> задержка мочи, недержание мочи.
Нечасто	<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> парестезии, парез, дизестезия. <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</i> мышечная слабость, боль в спине.
Редко	<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> аллергические реакции, анафилактический шок. <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> полный непреднамеренный спинальный блок, параплегия, паралич, нейропатия, арахноидит. <i>Нарушения со стороны сердца:</i> остановка сердца. <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> угнетение дыхания.

Дети

Нежелательные реакции у детей сходны с таковыми у взрослых, однако, ранние признаки токсичности местных анестетиков у детей бывает сложнее распознать, если блокаду проводят в условиях седации или наркоза.

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 сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 800 550 99 03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая системная интоксикация

Токсические реакции проявляются, главным образом, со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Они возникают в связи с высокой концентрацией местного анестетика в крови, которая может быть обусловлена случайным внутрисосудистым введением, передозировкой или исключительно быстрым всасыванием из области высоко васкуляризованных тканей (см. раздел 4.4.).

Признаки поражения ЦНС для всех местных анестетиков амидного типа схожи между собой, тогда как симптомы поражения сердечно-сосудистой системы различаются как качественно, так и количественно.

Непреднамеренное внутрисосудистое введение местного анестетика может привести к немедленным системным токсическим реакциям (в течение нескольких секунд-минут). Признаки системной токсичности при передозировке проявляются позже (через 15–60 минут после введения), так как концентрация местного анестетика в плазме крови повышается медленно.

Со стороны центральной нервной системы

Интоксикация ЦНС проявляется постепенно. Начальными признаками интоксикации, как правило, являются: головокружение, парестезия вокруг рта, онемение языка, гиперacusия, шум в ушах и нарушения зрения. Более серьезными проявлениями являются дизартрия и миофасцикуляция, которые могут предшествовать началу генерализованных судорог. Эти явления не следует ошибочно принимать за невротическое расстройство. Вслед за ними возможны потеря сознания и развитие большого судорожного припадка длительностью от нескольких секунд до нескольких минут. В связи с повышенной мышечной активностью и недостаточной вентиляцией (нарушение нормального процесса дыхания) во время судорог быстро нарастает гипоксия и гиперкапния. В тяжелых случаях может возникнуть остановка дыхания. Сопутствующий ацидоз усиливает токсическое действие местных анестетиков.

Разрешение симптоматики происходит за счет метаболизма местного анестетика и перераспределения его из центральной нервной системы.

Описанные явления быстро купируются, если передозировка не была чрезмерной.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Поражение сердечно-сосудистой системы, как правило, свидетельствует о более тяжелой интоксикации. Ему, как правило, предшествуют признаки поражения центральной нервной системы, которые могут быть стерты, если пациент находится в наркозе или глубокой седации, обусловленной такими лекарственными препаратами, как бензодиазепины или барбитураты. Вследствие высокой концентрации местных анестетиков в плазме крови могут возникать снижение артериального давления, брадикардия, аритмии и остановка сердца.

Токсические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы зачастую обусловлены угнетением миокарда и нарушением проводимости миокарда, обуславливающих снижение сердечного выброса, снижение артериального давления, атриовентрикулярную блокаду (АВ-блокаду), брадикардию, желудочковую аритмию, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, остановку сердца. Этим явлениям часто предшествуют тяжелые признаки поражения ЦНС, включая судороги, однако в редких случаях остановка сердца происходит без сопутствующих признаков со стороны ЦНС.

После очень быстрой внутривенной инъекции концентрация бупивакаина в плазме крови может быть достаточно высокой. В этом случае он быстро достигает коронарных артерий, и симптомы нарушения кровообращения возникают раньше признаков поражения ЦНС. Этот механизм обуславливает угнетение миокарда и может служить первым проявлением интоксикации.

При выполнении блокады под общей анестезией у детей ранние признаки интоксикации трудно поддаются обнаружению, в связи с чем требуется тщательное наблюдение.

Лечение

При возникновении спинального блока необходимо обеспечить адекватную вентиляцию (обеспечить проходимость дыхательных путей, подачу кислорода, при необходимости провести интубацию и искусственную вентиляцию). При снижении артериального давления и/или брадикардии необходимо ввести вазопрессорное средство с инотропным действием.

При проявлении симптомов острой системной интоксикации введение лекарственного препарата необходимо немедленно прекратить. Необходимо обеспечить надлежащую вентиляцию, оксигенацию и поддержать кровообращение.

Во всех случаях необходимо наладить подачу кислорода, при необходимости проводят интубацию и контролируемую вентиляцию (в некоторых случаях с гипервентиляцией).

При судорогах вводят диазепам, при брадикардии – атропин. При недостаточности кровообращения – добутамин внутривенно, допускается введение норэпинефрина (начиная

с 0,05 мкг/кг/мин, при необходимости дозу повышают на 0,05 мкг/кг/мин каждые 10 минут), в более тяжелых случаях дозу титруют по результатам мониторинга гемодинамики. Возможно введение эфедрина. При тяжелом поражении сердечно-сосудистой системы реанимационные мероприятия могут продолжаться в течение нескольких часов. Любой ацидоз подлежит устранению.

При купировании системной интоксикации у детей дозы лекарственного препарата необходимо подбирать в соответствии с их возрастом и массой тела.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анестетики; местные анестетики; амиды.

Код АТХ: N01BB01.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Бупивакаин – местный анестетик длительного действия амидного типа. Обратно блокирует проведение импульсов по нервному волокну, нарушая транспорт ионов натрия через натриевые каналы. Может оказывать аналогичный эффект в головном мозге и миокарде.

Наиболее характерной особенностью бупивакаина является длительность его действия, которая не сильно зависит от добавления к нему эпинефрина. Бупивакаин является препаратом выбора при непрерывной эпидуральной анестезии. В низких концентрациях он оказывает меньшее влияние на двигательные волокна и обладает меньшей продолжительностью действия, что целесообразно при краткосрочном купировании боли, например, во время родов или после операции.

Относительная плотность раствора препарата составляет 1004 при 20 °С (что эквивалентно 1000 при 37 °С), сила тяжести незначительно влияет на его распространение в субарахноидальном пространстве. При субарахноидальном введении вводится небольшая доза, что приводит к относительно низкой концентрации и короткой продолжительности блокады. При субарахноидальном введении бупивакаина, не содержащего декстрозу, анестезия менее предсказуема, но более длительна, чем при введении раствора бупивакаина, содержащего декстрозу.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Показатель рКа бупивакаина равен 8,2, коэффициент разделения – 346 (при температуре 25 °С в среде н-октанол/фосфатный буфер рН 7,4).

Скорость абсорбции зависит от дозы, пути введения и кровоснабжения в месте инъекции.

При межреберной блокаде в связи с быстрой абсорбцией максимальная концентрация в плазме составляет 4 мг/л (при введении 400 мг), при подкожных инъекциях в область живота плазменные концентрации ниже. У детей при каудальной блокаде происходит быстрое всасывание и достигается высокая концентрация в плазме – около 1–1,5 мг/л (при введении 3 мг/кг массы тела).

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 абсорбция лимитирует скорость элиминации бупивакаина, что объясняет более длительный период полувыведения после введения его в эпидуральное пространство, чем при внутривенном введении.

Распределение

Равновесный объем распределения бупивакаина составляет 73 л.

Связь с белками плазмы составляет 96 %, главным образом, с α_1 -кислыми гликопротеинами плазмы. 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 потенциально токсическая плазменная концентрация хорошо переносится.

Бупивакаин проникает через плаценту, концентрация несвязанного бупивакаина у плода равна материнской. Ввиду более низкой связи с белками плазмы у плода общая плазменная концентрация ниже.

Биотрансформация

Бупивакаин почти полностью метаболизируется в печени, главным образом, путем ароматического гидроксирования до 4-гидроксибупивакаина и N-деалкилирования до 2,6-пипеколосолидина (РРК), обе реакции катализируются изоферментом цитохрома СYP3A4. Таким образом, клиренс зависит от печеночного кровотока и активности метаболизирующих ферментов.

Элиминация

Коэффициент печеночной экстракции – 0,4, общий плазменный клиренс – 0,58 л/мин, а период полувыведения из плазмы крови – 2,7 часа.

Дети

Фармакокинетика бупивакаина у детей схожа с его фармакокинетикой у взрослых.

Период полувыведения у новорожденных по сравнению с взрослыми может быть длиннее – до 8 часов. У детей старше трех месяцев период полувыведения равен таковому у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

0,01 М раствор натрия гидроксида или

0,01 М раствор хлористоводородной кислоты

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

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для инъекций 5 мг/мл.

По 4 или 10 мл в ампулы из полиэтилена низкой плотности или полипропилена (Политвист) со скручивающимся колпачком для безыгольного забора препарата.

По 5, 10, 20, 50 или 100 ампул вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

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

При необходимости получения раствора с концентрацией 2,5 мг/мл возможно разведение препарата с концентрацией 5 мг/мл только совместимыми растворителями, такими как раствор натрия хлорида 0,9 % для инъекций, так как после разведения могут измениться свойства препарата, что может привести к преципитации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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