

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

Бупивакаин-Лекфарм Спинал Хэви, 5 мг/мл, раствор для интратекального введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бупивакаин.

В 1 мл раствора для интратекального введения содержится 5,0 мг бупивакаина гидрохлорида (в виде бупивакаина гидрохлорида моногидрата).

Каждая ампула объемом 4 мл содержит 20,0 мг бупивакаина гидрохлорида (в виде бупивакаина гидрохлорида моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для интратекального введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

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

Интратекальная спинальная анестезия у взрослых и детей любого возраста.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лекарственный препарат Бупивакаин-Лекфарм Спинал Хэви должен применяться только врачами, имеющими опыт проведения регионарной анестезии, или под их наблюдением.

Режим дозирования

Необходимо использовать наименьшую из возможных доз для адекватной анестезии.

Дозы, приведенные в Таблице 1, являются ориентировочными для взрослых пациентов.

Дозу следует корректировать индивидуально для каждого конкретного пациента.

Таблица 1 – Рекомендуемые дозы лекарственного препарата Бупивакаин-Лекфарм Спинал Хэви у взрослых

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

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

Особые группы пациентовПациенты 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 (с массой тела до 40 кг)

Лекарственный препарат Бупивакаин-Лекфарм Спинал Хэви может применяться у детей любого возраста. 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 лекарственного препарата Бупивакаин-Лекфарм Спинал Хэви у детей

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

Способ применения

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, повторная попытка ввести лекарственный препарат может быть предпринята только при условии 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.

Распределение лекарственного препарата во время анестезии зависит от нескольких факторов, в том числе от объема раствора и положения пациента во время и после введения лекарственного препарата.

При введении 3 мл лекарственного препарата пациенту в межпозвоночное пространство L₃–L₄ в положении сидя анестезия, как правило, распространяется до спинальных сегментов T₇–T₁₀. При введении препарата пациенту, находящемуся в горизонтальном положении лежа на животе, с последующим переворотом пациента на спину блокада распространяется до спинальных сегментов T₄–T₇. Следует понимать, что степень спинальной анестезии, достигнутая после введения какого-либо местного анестетика, у конкретного пациента может быть непредсказуемой. Рекомендуемая область введения — ниже L₃.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к бупивакаину, другим местным анестетикам амидного типа или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Следует принять во внимание общие противопоказания к проведению интратекальной анестезии:

- острые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как менингит, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние, а также новообразования ЦНС;
- повышенное внутричерепное давление;
- сужение спинномозгового канала и заболевания позвоночника в фазе обострения

- (например, спондилит, опухоль) или недавняя травма (например, перелом) позвоночника;
- септицемия;
 - пернициозная анемия с подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга;
 - гнойничковое поражение кожи в месте предполагаемой пункции или граничащее с местом пункции;
 - кардиогенный или гиповолемический шок;
 - нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия.

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

Особые указания

Регионарная и местная анестезия должна проводиться опытными специалистами в соответствующем образом оборудованном помещении при доступности готового к немедленному использованию оборудования и лекарственных 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 реакций и других возможных осложнений (см. раздел 4.9).

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

Подобно другим местным анестетикам, бупивакаин может вызывать острые токсические реакции со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы, 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 то же время серьезная нежелательная реакция, которая может развиваться при спинальной анестезии – это распространенный или полный спинальный блок, приводящий к угнетению деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Угнетение сердечно-сосудистой системы вызвано обширной симпатической блокадой, которая может привести к артериальной гипотензии, брадикардии и даже остановке сердца. Блокада иннервации дыхательных мышц, в том числе диафрагмы, может вызвать угнетение дыхания. Риск распространенного или полного спинального блока повышен у пожилых пациентов и пациенток на поздних сроках беременности, поэтому у таких пациентов следует применять препарат в уменьшенной дозе.

Спинальная анестезия может привести к снижению артериального давления и брадикардии. Риск можно уменьшить внутривенным введением кристаллоидных или коллоидных растворов. Снижение артериального давления необходимо сразу же корректировать, например, внутривенным введением 5–10 мг эфедрина, которое при необходимости можно повторять.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При применении препарата в целях акушерской аналгезии крайне важно, чтобы пациентка находилась в положении лежа на боку или была наклонена латерально во избежание окклюзии полой вены, которая может привести к развитию у матери артериальной гипотензии и ацидоза.

Следует отметить, что у пациенток на поздних сроках беременности рекомендуется использовать уменьшенные дозы препарата (см. раздел 4.2).

Лактация

Лекарственный препарат Бупивакаин-Лекфарм Спинал Хэви можно применять во время грудного вскармливания.

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 реакции на лекарственный препарат Бупивакаин-Лекфарм Спинал Хэви аналогичны нежелательным реакциям, возникающим при интратекальном введении других местных анестетиков длительного действия.

Нежелательные реакции, вызываемые 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 4.9.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении бупивакаина, представлены ниже по системно-органным классам и частоте встречаемости.

Категории частоты: 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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции, анафилактический шок
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Постдуральная пункционная головная боль
	Нечасто	Парестезия, парез, дизестезия
	Редко	Полный спинальный блок, параплегия, паралич, нейропатия, арахноидит
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Артериальная гипотензия, брадикардия
	Редко	Остановка сердца
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Угнетение дыхания
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечная слабость, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Задержка мочи, недержание мочи

Дети

У детей отмечаются такие же нежелательные 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 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)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а.

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке возможны артериальная гипотензия, брадикардия, аритмия, нарушение функции ЦНС.

Острая системная токсичность

Маловероятно, что использование лекарственного препарата Бупивакаин-Лекфарм Спинал Хэви в соответствии с рекомендациями приведет к возникновению концентрации препарата в крови, достаточной для развития системной токсичности. Системная токсичность редко наблюдается при спинальной анестезии, однако может развиваться после случайного внутрисосудистого введения. В случае одновременного применения с другими местными анестетиками токсические эффекты могут быть аддитивны и могут вызвать развитие системной токсичности. Системные нежелательные реакции характеризуются онемением языка, предобморочным состоянием, головокружением и тремором с последующими судорогами и нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

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) и используя противосудорожные препараты.

В случае остановки сердца следует немедленно приступить к сердечно-легочной реанимации. Оптимальная оксигенация, вентиляция и поддержание кровообращения, а также лечение ацидоза имеют жизненно важное значение.

Если возникает сердечно-сосудистая депрессия (гипотензия, брадикардия), следует рассмотреть возможность внутривенного введения жидкостей, вазопрессорных препаратов и/или инотропных средств. Дозы препаратов, назначаемых детям, должны соответствовать их возрасту и весу.

Дети

Нежелательные лекарственные реакции у детей схожи с таковыми у взрослых пациентов. Тем не менее у детей ранние признаки токсического воздействия местных анестетиков могут с трудом поддаваться распознаванию, если ребенок находится под общей анестезией или под действием препаратов, вызывающих седацию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Анестетики. Местные анестетики. Амиды.

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.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Бупивакаин полностью абсорбируется из субарахноидального пространства; абсорбция носит двухфазный характер, период полувыведения для двух фаз составляет 50 и 408 минут соответственно. Медленная элиминация бупивакаина определяется наличием медленной фазы абсорбции, что объясняет более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) после субарахноидального введения по сравнению с внутривенным введением. Концентрация бупивакаина в плазме крови после интратекальной блокады ниже по сравнению с другими видами регионарной анестезии, так как для интратекальной анестезии требуются меньшие дозы препарата. В целом, увеличение максимальной концентрации бупивакаина в плазме крови составляет около 0,4 мкг/мл на каждые введенные 100 мг препарата. Это означает, что доза 20 мг создает концентрацию в плазме крови приблизительно 0,1 мкг/мл.

Распределение

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

Бупивакаин, главным образом, связывается с α_1 -кислыми гликопротеинами плазмы (связывание с белками плазмы – 96 %). После крупных операций концентрация этого белка может быть повышена, что может обуславливать более высокую общую концентрацию бупивакаина в плазме. Свободная фракция бупивакаина не изменяется, поэтому потенциальная токсическая плазменная концентрация хорошо переносится.

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

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

Биотрансформация

Бупивакаин подвергается метаболизму в печени, главным образом, путем ароматического гидроксилирования до 4-гидробупивакаина и N-деалкилирования до 2,6-пипеколоксилидина (PPX). Обе реакции происходят 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 РРХ. Концентрация РРХ и 4-гидрокси-бупивакаина в плазме во время и после продленного введения бупивакаина низкая по отношению к введенной дозе препарата. После внутривенного введения общий плазменный клиренс бупивакаина составляет 0,58 л/мин, объем распределения в равновесном состоянии – 73 л, конечный период полувыведения – 2,7 часа, промежуточный показатель печеночной экстракции – около 0,38 после внутривенного введения. Период полувыведения у новорожденных по сравнению со взрослыми может быть длиннее – до 8 часов. У детей старше трех месяцев период полувыведения равен таковому у взрослых.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

глюкозы моногидрат

0,01 М раствор натрия гидроксида или

0,01 М раствор хлороводородной кислоты (для коррекции pH)

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не рекомендуется смешивать растворы для интратекальной анестезии с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (картонная пачка) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 мл раствора для интратекального введения в ампулы из бесцветного стекла I гидролитического класса с кольцом излома. На ампулу наклеивают этикетку. По 5 ампул помещают в ячейковую упаковку из поливинилхлорида. По 1 или 2 ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

СООО «Лекфарм»

223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301.

Телефон: (01774)-53801.

Электронная почта: office@lekpharm.by.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр
Фармаконадзора»

143026, г. Москва, Большой бульвар, д. 42, строение 1.

Телефон: 8 800 777-86-04 (круглосуточно).

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru.

Республика Беларусь

СООО «Лекфарм»,

223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301.

Телефон: (01774)-53801.

Электронная почта: office@lekpharm.by, sideeff@lekpharm.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бупивакаин-Лекфарм Спинал Хэви доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://ees.eaeunion.org/>.