

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Валекаин, 5 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бупивакаин.

1 мл раствора для инъекций содержит 5 мг бупивакаина гидрохлорида (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

Взрослые

Препарат Валекаин должен применяться только врачами, имеющими опыт 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, для блокады тройничного нерва 1–5 мл препарата (2,5–12,5 мг бупивакаина), для блокады 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.

Обширные 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 по 6–16 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (15–40 мг бупивакаина), в зависимости от количества поврежденных сегментов и возраста пациента.

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 симптомов токсичности введение препарата необходимо немедленно прекратить.

Максимальные рекомендуемые дозы

Максимальная рекомендуемая однократная доза для взрослых, из расчета 2 мг/кг массы тела, составляет 150 мг в течение 4 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 показатели.

При интратекальном введении

Препарат Валекаин должен применяться только врачами, имеющими опыт 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, мин	Продолжительность действия, ч
Хирургические операции на нижних конечностях, в том числе операции на тазобедренном суставе	2–4	10–20	5–8	1,5–4

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.

Дети старше 12 лет

Режим дозирования для детей старше 12 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети в возрасте 1–12 лет

Дозы у детей, приведенные в таблице ниже, 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	Продолжительность действия, ч
Острая боль (в до- и послеоперационном периоде)					
Каудальная эпидуральная анестезия	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Лумбальная 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 всех 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 функции 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 допускается вводить раствор препарата с концентрацией 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.

Дети в возрасте от 0 до 1 года

Безопасность и эффективность применения бупивакаина у детей до 1 года не установлены. Данные отсутствуют.

При интратекальном введении

Дети с массой тела ≥ 40 кг

Режим дозирования для детей с массой тела ≥ 40 кг не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети с массой тела < 40 кг

Препарат Валакаин 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, поэтому для достижения той же

степени блокады требуется относительно высокая доза 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. В целях предотвращения попадания препарата в сосудистое русло 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 возникновении симптомов токсичности введение немедленно прекращают.

При необходимости получения раствора с концентрацией 2,5 мг/мл необходимо разведение препарата с концентрацией 5 мг/мл. Для разведения используют только совместимые растворители, например, 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.

При интратекальном введении

Введение осуществляют лишь после подтверждения попадания в субарахноидальное пространство (истечение из иглы или получение при аспирации прозрачной спинномозговой жидкости). 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.

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 Бирю) (случайное проникновение бупивакаина в кровеносное русло может вызвать развитие острых системных токсических реакций).
- Парацервикальная блокада в акушерстве.

Состояния, при которых противопоказано проведение эпидуральной или интратекальной анестезии:

- острые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как менингит, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга вследствие злокачественной анемии и опухолей головного и спинного мозга;
- повышенное внутричерепное давление;
- сужение спинномозгового канала и активные заболевания позвоночника (например, спондилит, опухоль, туберкулез позвоночника) или недавняя травма (например, перелом) позвоночника;
- септицемия;
- гнойничковое поражение кожи в месте предполагаемой пункции или граничащее с местом пункции;
- кардиогенный или гиповолемический шок;
- нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия (за исключением низких доз гепарина).

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 инфильтрационной 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 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, а также других осложнений. При выполнении обширных блокад перед введением местного анестетика необходимо установить внутривенный катетер.

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.

Проведение блокады основных периферических нервов может потребовать введения больших объемов местного анестетика 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 в невысоких дозах, препарат способен вызвать общемозговые симптомы.

Тяжесть описанных выше нежелательных реакций зависит от степени 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 тяжелым состоянием, а также ослабленным пациентам.

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 выраженном 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 в

послеоперационном периоде длительно вводили местные анестетики в суставную полость, возникал хондролиз; в большинстве случаев наблюдалось поражение плечевого сустава. Причинно–следственная связь хондролиза с введением бупивакаина окончательно не подтверждена; возможно, хондролиз был обусловлен несколькими факторами. В литературе описаны противоречивые данные по механизму возникновения этого состояния. Длительное внутрисуставное введение не является одобренным показанием к применению препарата.

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 при спинальной анестезии является высокая или полная спинальная блокада, приводящая к угнетению сердечно–сосудистой системы и дыхания. Угнетение сердечно–сосудистой системы, обусловленное обширной симпатической блокадой, может привести к артериальной гипотензии, 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 бупивакаина.

Спинальная анестезия может привести к снижению артериального давления и брадикардии. Этот риск может быть снижен введением кристаллоидных растворов. При выраженном 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 возникают стойкие неврологические осложнения. 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

В 1 мл препарата содержится 3,15 мг (0,14 ммоль) натрия, что при максимальной однократной дозе для взрослых 30 мл соответствует 94,5 мг (4,1 ммоль) натрия. Это эквивалентно 4,7 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Безопасность и эффективность бупивакаина у детей младше 1 года при всех показаниях к применению, за исключением интратекальной анестезии, 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; при эпидуральной анестезии, особенно 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 (например, лидокаин, мексилетин), так как они могут усиливать токсические эффекты друг друга.

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

Защелачивание раствора 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

Препарат Валекаин можно назначать во время беременности.

У пациенток на поздних сроках беременности рекомендуется использовать уменьшенные дозы препарата из-за риска угнетения дыхания новорожденных, артериальной гипотензии и брадикардии (см. раздел 4.4).

Лактация

Препарат Валекаин можно назначать во время грудного вскармливания. Бупивакаин проникает в грудное молоко в количествах, не представляющих опасности для ребенка.

Фертильность

Бупивакаин использовался у большого числа беременных женщин и женщин детородного возраста. Влияния препарата на репродуктивную функцию или повышение частоты пороков развития отмечено не было (см. раздел 5.2.).

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

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

На время применения препарата Валекаин необходимо воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

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, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$),

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

Система органов MedDRA	Частота	Нежелательные лекарственные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции, анафилактический шок
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Парестезии, головокружение
	Нечасто	Симптомы токсичности со стороны центральной нервной системы: судороги, парестезии в

		области рта, онемение языка, гиперacusия, нарушения зрения, спутанность сознания, тремор, легкое головокружение, шум в ушах, дизартрия
	Редко	Нейропатия, поражение периферических нервов, арахноидит, парез, параплегия
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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Задержка мочи

При интратекальном введении

Очень часто	Нарушения со стороны сердца: брадикардия. Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления, брадикардия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота.
Часто	Нарушения со стороны нервной системы: головная боль после пункции твердой мозговой оболочки. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи, недержание мочи.
Нечасто	Нарушения со стороны нервной системы: парестезии, парез, дизестезия. Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: мышечная слабость, боль в спине.
Редко	Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, анафилактический шок. Нарушения со стороны нервной системы: полный непреднамеренный спинальный блок, параплегия, паралич, нейропатия, арахноидит. Нарушения со стороны сердца: остановка сердца. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: 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 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, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая системная токсичность

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 необычно быстрой абсорбцией из области высоко васкуляризованных тканей (см. раздел 4.4).

Симптомы токсичности со стороны ЦНС для всех местных анестетиков амидного типа схожи между собой, тогда как симптомы поражения сердечно-сосудистой системы различаются как качественно, так и количественно. 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. Начальными проявлениями токсичности обычно являются головокружение, периоральная парестезия, онемение языка, гиперкузия, 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. 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 (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 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 нарушений со стороны ЦНС. После очень быстрой внутривенной инъекции концентрация бупивакаина в плазме крови может быть достаточно высокой. В этом случае препарат быстро достигает коронарных артерий, и симптомы нарушения кровообращения возникают раньше признаков поражения ЦНС. Этот механизм обуславливает угнетение миокарда и может служить первым проявлением интоксикации.

Особое внимание нужно обращать на выявление ранних признаков системной токсичности у детей, так как у них обширные блокады часто выполняются на фоне общей анестезии и ранние признаки интоксикации трудно поддаются обнаружению.

Лечение

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

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 потребуются, норадреналин (первоначально в дозе 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 остановке кровообращения могут потребоваться длительные (несколько часов) реанимационные мероприятия. Во всех случаях необходимо корректировать ацидоз.

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 и фармакодинамические эффекты

Бупивакаин – местный анестетик длительного действия амидного типа. Обратимо блокирует проведение импульса по нервному волокну, нарушая транспорт ионов натрия через натриевые каналы. Оказывает гипотензивное действие, замедляет частоту сердечных сокращений. 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 1,004 при 20 °С (что эквивалентно 1,000 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

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

Абсорбция

Скорость абсорбции зависит от дозы, пути введения и кровоснабжения в месте инъекции. При межреберной блокаде в связи с быстрой абсорбцией максимальная концентрация (C_{max}) 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

После внутривенного введения равновесный объем распределения бупивакаина составляет 73 л. Связь с белками плазмы составляет 96 %, главным образом, с α_1 -кислыми гликопротеинами плазмы. После обширных 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-пипеколоксилидина (РРК), обе реакции катализируются изоферментом цитохрома CYP3A4. Клиренс бупивакаина практически полностью обусловлен метаболизмом препарата в печени и более чувствителен к изменениям активности печеночных ферментов, чем к печеночной перфузии.

Элиминация

После внутривенного введения промежуточный показатель печеночной экстракции бупивакаина составляет 0,38, общий плазменный клиренс – 0,58 л/мин, а период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови – 2,7 часа.

При интратекальном введении

Бупивакаин хорошо растворим в липидах с коэффициентом распределения между маслом и водой, равным 27,5. Бупивакаин полностью абсорбируется из субарахноидального пространства; абсорбция носит двухфазный характер, период полувыведения для двух фаз составляет соответственно 50 и 408 минут. Медленная элиминация бупивакаина определяется наличием медленной фазы абсорбции, что объясняет более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) после эпидурального введения по сравнению с внутривенным введением. Концентрация бупивакаина в плазме крови после интратекальной блокады ниже по сравнению с другими видами регионарной анестезии, так как для интратекальной анестезии требуются меньшие дозы препарата. В целом, увеличение максимальной концентрации препарата в плазме крови составляет около 0,4 мг/л на каждые введенные 100 мг препарата. Это означает, что доза 20 мг создает концентрацию в плазме крови приблизительно 0,1 мг/л.

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

Натрия гидроксид 1М или

Хлороводородная кислота 1 М

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме 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 в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

4 мл, 10 мл во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично закупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками комбинированными.

5 флаконов по 4 мл или 10 мл в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной и инструкция по медицинскому применению в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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 необходимо разведение препарата с концентрацией 5 мг/мл. Для разведения используют только совместимые растворители, например, 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 не содержит консервантов и предназначен только для однократного применения. Подлежит немедленному использованию после вскрытия флакона, неиспользованный остаток препарата утилизируют.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Валекаин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)