

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

05.12.2012 № 2498

Реєстраційне посвідчення

№ 101/06 48/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БУПІНЕКАЇН-ГІПЕРБАР
(BUPINECAINE-HYPERBAR)

Склад:

діюча речовина: бупівакаїну гідрохлорид;

1 мл препарату містить бупівакаїну гідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: глюкози моногідрат, кислота хлористоводнева 1 М розчин або натрію гідроксид для коригування рН, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Препарати для місцевої анестезії. Код АТХ N01B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бупівакаїн – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу. Бупівакаїн оборотно блокує проведення імпульсів по нервовим волокнам, пригнічуючи транспорт іонів натрію через мембрану нейронів. Подібні ефекти також можуть спостерігатися на збуджувальних мембранах мозку та міокарда. Помірно розслаблює м'язи нижніх кінцівок. Блокує скорочувальну активність м'язів черевного преса.

Препарат призначений для гіпербаричної спинномозкової анестезії. Відносна щільність розчину для ін'єкцій становить 1,026 при температурі 20 °С (еквівалентно 1,021 при 37 °С), і початковий розподіл препарату в субарахноїдальному просторі залежить від сили тяжіння.

При спінальному введенні застосовують низьку дозу, що призводить до відносно низької концентрації та короткочасної дії.

Фармакокінетика.

Бупівакаїн є високожиророзчинним з коефіцієнтом розподілу олія/вода 27,5.

Бупівакаїн демонструє повну двофазну абсорбцію з субарахноїдального простору з періодами напіввиведення для двох фаз приблизно 50 та 400 хвилин зі значними коливаннями. Фаза повільної абсорбції є фактором, що обмежує виведення бупівакаїну, і це пояснює, чому кінцевий період напіввиведення довший після субарахноїдального введення порівняно з таким після внутрішньовенного застосування.

Після внутрішньовенного введення загальний плазмовий кліренс бупівакаїну становить приблизно 0,58 л/хв, об'єм розподілу у стані рівноваги – 73 л, кінцевий період напіввиведення – 2,7 години, а коефіцієнт печінкового виведення – 0,40. Бупівакаїн практично повністю метаболізується у печінці шляхом ароматичного гідроксилування до 4-гідроксибупівакаїну та шляхом N-деалкілування до піпеколилксилідину (PPX), обидва шляхи опосередковуються цитохромом P450 3A4. Таким чином, його кліренс залежить від перфузії печінки та активності ферментів метаболізму.

Кешоварова О.О.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Швидкий початок та довготривалість дії препарату: на рівні сегментів T₁₀-T₁₂ тривалість дії становить 2-3 години.

Розслаблення м'язів нижніх кінцівок триває 2-2,5 години.

Блокада м'язів черевної порожнини триває 45-60 хвилин. Тривалість блокади скорочувальної активності м'язів черевної порожнини не перевищує тривалості знеболювання.

Бупівакаїн перетинає плацентарний бар'єр. Концентрація вільного бупівакаїну є однаковою у вагітної та плода. Проте загальна плазмова концентрація є нижчою у плода, який має нижчий ступінь зв'язування з білками.

У дітей фармакокінетика препарату подібна до фармакокінетики у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат показаний дорослим і дітям різного віку для інтратекальної (субарахноїдальної) спинномозкової анестезії в хірургії (урологічні операції та операції на нижніх кінцівках тривалістю 2-3 години, а також операції в абдомінальній хірургії тривалістю 45-60 хвилин).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого компонента препарату або до місцевих анестетиків амідного ряду.

Інтратекальна анестезія, незалежно від застосовуваного місцевого анестетика, має свої протипоказання, які включають:

- активні захворювання центральної нервової системи (ЦНС), такі як менінгіт, поліомієліт, внутрішньочерепний крововилив, підгостра комбінована дегенерація спинного мозку внаслідок перніціозної анемії та пухлини головного і спинного мозку;
- стеноз спинномозкового каналу та захворювання в активній стадії (наприклад, спондиліт, туберкульоз, пухлини) або нещодавно перенесені травми (наприклад, перелом) хребта;
- септицемія;
- гнійна інфекція шкіри в місці або поряд із місцем люмбальної пункції;
- кардіогенний або гіповолемічний шок;
- порушення згортання крові або продовження лікування антикоагулянтами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки системні токсичні ефекти є адитивними, бупівакаїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інші місцеві анестетики або препарати, які за структурою подібні до місцевих анестетиків амідного типу, наприклад, певні антиаритмічні препарати класу ІВ.

Специфічні дослідження взаємодії між бупівакаїном та антиаритмічними засобами класу ІІІ (наприклад, аміодароном) не проводилися, тому у разі їх одночасного застосування слід дотримуватися обережності.

Особливості застосування.

Інтратекальну анестезію повинен проводити тільки лікар з необхідним рівнем знань та досвідом роботи.

Регіонарні анестезіологічні процедури завжди необхідно проводити у належним чином обладнаних та укомплектованих персоналом відділеннях. Реанімаційне обладнання та відповідні лікарські засоби мають бути в негайному доступі, а також анестезіолог повинен постійно бути присутнім.

Перед проведенням інтратекальної анестезії слід забезпечити можливість проведення внутрішньовенних процедур, наприклад, внутрішньовенної інфузії. Відповідальному за проведення анестезії лікарю слід вживати необхідні запобіжні заходи для уникнення внутрішньосудинного введення препарату та бути належним чином підготовленим і ознайомленим з діагностикою і лікуванням побічних ефектів, системної токсичності та

Кешовалова О.О.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

О.О.

інших ускладнень. При появі ознак гострої системної токсичності або повної спинномозкової блокади введення місцевого анестетика слід негайно припинити.

Слід пам'ятати, що інтратекальна анестезія іноді може призвести до високої або повної блокади з паралічем міжреберних м'язів та діафрагми, особливо у вагітних жінок.

Як і всі місцеві анестетики, бупівакаїн може спричинити розвиток гострих токсичних ефектів з боку центральної нервової та серцево-судинної систем, якщо його застосовувати для проведення місцевої анестезії, що призводить до утворення високих концентрацій препарату у крові. Особливо це має місце після випадкового внутрішньосудинного введення препарату або введення препарату в високо васкуляризовані ділянки.

У зв'язку з високими системними концентраціями бупівакаїну повідомлялося про випадки шлуночкової аритмії, фібриляції шлуночків, раптової серцево-судинної недостатності та летального наслідку. У разі зупинки серця для досягнення успішного результату може бути необхідним проведення тривалих реанімаційних заходів. Високі системні концентрації препарату не очікуються при дозах, що зазвичай застосовують для проведення інтратекальної анестезії.

Інтратекальна анестезія може спричинити параліч міжреберних м'язів, а пацієнти з плевральним випотом можуть страждати від дихальної недостатності. Сепсис може збільшити ризик утворення інтраспінального абсцесу в післяопераційному періоді.

Неврологічна травма є рідкісним наслідком інтратекальної анестезії і може призвести до розвитку парестезії, анестезії, моторної слабкості та паралічу. Іноді ці явища є незворотними.

Перед початком лікування слід визначити, чи користь від лікування переважає можливі ризики для пацієнта.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою II або III ступеня, оскільки місцеві анестетики можуть знижувати провідну здатність міокарда. Пацієнти літнього віку та пацієнти із захворюваннями печінки, тяжкими порушеннями функції нирок або з поганим загальним станом також потребують особливої уваги, хоча регіональна анестезія може бути оптимальним вибором для проведення хірургічної операції таким пацієнтам.

Пацієнти, які отримують антиаритмічні лікарські засоби класу III (наприклад, аміодарон), повинні перебувати під ретельним наглядом. Слід враховувати необхідність ЕКГ-моніторингу, оскільки кардіологічні ефекти препаратів можуть бути адитивними.

Проведення інтратекальної анестезії може призвести до розвитку артеріальної гіпотензії та брадикардії. Ризик таких ефектів можна зменшити, наприклад, шляхом ін'єкції вазопресорних препаратів. Артеріальну гіпотензію слід негайно лікувати внутрішньовенним введенням симпатоміметиків, застосування яких при необхідності слід повторити. Тяжка артеріальна гіпотензія може виникати в результаті гіповолемії внаслідок кровотечі або дегідратації, або аорто-кавальної оклюзії у пацієнтів із масивним асцитом, великими пухлинами черевної порожнини або на пізніх термінах вагітності. Слід уникати значної артеріальної гіпотензії у пацієнтів із серцевою декомпенсацією.

Під час проведення інтратекальної анестезії у пацієнтів з гіповолемією з будь-якої причини може розвинутися раптова і тяжка артеріальна гіпотензія.

Рідкісною, хоча й серйозною, побічною реакцією після спинномозкової анестезії є обширна або повна спинномозкова блокада, що призводить до серцево-судинної та дихальної депресії. Серцево-судинна депресія, спричинена обширною симпатичною блокадою, може призвести до глибокої артеріальної гіпотензії та брадикардії або навіть до зупинки серця. Пригнічення дихання може бути спричинене блокадою нервів дихальних м'язів, включаючи діафрагму.

Існує підвищений ризик високої або повної спинномозкової блокади у пацієнтів літнього віку та у пацієток на пізніх термінах вагітності. Тому у цих пацієнтів дозу препарату слід зменшити.

Вважається, що інтратекальна анестезія не впливає негативно на неврологічні розлади, такі як розсіяний склероз, геміплегія, параплегія та нервово-м'язові розлади, але слід дотримуватися обережності. Перед початком лікування слід визначити, чи переважає очікувана користь від лікування можливі ризики для пацієнта.

Кочоваєлова О.О.

Угоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Доказів несприятливого впливу препарату на вагітність немає, однак бупівакаїн не слід застосовувати в ранні терміни вагітності, крім випадків, коли передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Дозу препарату необхідно зменшити для пацієток, які знаходяться на пізніх термінах вагітності.

Бупівакаїн проникає у грудне молоко в незначних кількостях, тому ризик впливу на дитину при застосуванні терапевтичних доз препарату, зазвичай, відсутній.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Крім прямого анестезуючого ефекту, місцеві анестетики можуть мати дуже помірний вплив на психічні функції та координацію рухів, навіть за відсутності явного токсичного впливу на ЦНС, і можуть тимчасово порушувати рухову активність та пильність.

Спосіб застосування та дози.

Бупінекаїн-Гіпербар повинні застосовувати лише лікарі із досвідом проведення регіонарної анестезії або введення здійснювати під їхнім контролем у найменших дозах, що дають можливість досягти достатнього ступеня анестезії.

Рекомендовані нижче дози лікарського засобу слід розглядати як керівництво для застосування препарату дорослим, корекцію дози слід виконувати індивідуально для кожного пацієнта.

Дозу препарату потрібно зменшити для пацієнтів літнього віку і пацієток, які знаходяться на пізніх стадіях вагітності.

Таблиця 1

Показання	Доза, мл	Доза, мг	Час до настання ефекту, хв (приблизно)	Тривалість ефекту, години (приблизно)
Урологічні хірургічні втручання	1,5-3	7,5-15	5-8	2-3
Хірургічні втручання на нижніх кінцівках, включаючи хірургічні втручання на стегнах	2-4	10-20	5-8	2-3
Абдомінальні хірургічні втручання (включаючи кесарів розтин)	2-4	10-20	5-8	¾-1

Рекомендоване місце ін'єкції знаходиться нижче L₃.

На сьогодні відсутній клінічний досвід застосування доз вище 20 мг.

Спинальне введення препарату виконують лише після чіткого визначення субарахноїдального простору шляхом люмбальної пункції (поки через голку для люмбальної пункції або при аспірації не буде отримано прозору спинномозкову рідину). У разі неефективної анестезії нову спробу введення препарату слід робити лише на іншому рівні з меншим об'ємом анестетика. Однією з причин недостатнього ефекту може бути неправильний розподіл препарату в інтратекальному просторі. В такому випадку достатній ефект досягається при зміні положення тіла пацієнта.

Новонароджені, немовлята і діти з масою тіла до 40 кг

Бупівакаїн-Гіпербар можна застосовувати у педіатричній практиці.

Одна з відмінностей між дітьми і дорослими – це відносно високий об'єм спинномозкової рідини у немовлят і новонароджених, що вимагає застосування відносно більшої дози препарату на кілограм маси тіла для досягнення того ж рівня блокади, що і в дорослих.

Косованова О.О.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного довідника

Процедури регіонарної анестезії у дітей повинні виконувати кваліфіковані лікарі, які мають належний досвід проведення регіонарної анестезії дітям, а також досвід виконання методики анестезії.

В педіатрії слід керуватися дозами, що зазначені в таблиці 2. Спостерігалися випадки індивідуальної варіабельності. Стандартні рекомендації щодо дозування слід брати до уваги у випадку наявності факторів, що впливають на окремо взяті методики проведення блокади, та для забезпечення індивідуальних вимог пацієнтів.

Слід застосовувати найнижчі необхідні дози препарату для проведення адекватної анестезії.

Таблиця 2
Рекомендації щодо дозування препарату для новонароджених, немовлят і дітей

Маса тіла (кг)	Доза (мг/кг)
< 5	0,40-0,50
від 5 до 15	0,30-0,40
від 15 до 40	0,25-0,30

Розчин потрібно використати якнайшвидше після відкриття ампули. Будь-який розчин, що залишився, слід утилізувати.

Діти.

Бупівакаїн можна застосовувати у педіатричній практиці. Для більш детальної інформації див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Гостра системна токсичність

При застосуванні високих доз бупівакаїну можливі токсичні ефекти з боку центральної нервової та серцево-судинної систем, особливо при випадковому внутрішньосудинному введенні. Проте при спінальній анестезії застосовується низька доза, отже, ризик передозування малоімовірний.

У разі одночасного застосування препарату з іншими місцевими анестетиками можуть виникнути системні токсичні реакції, оскільки токсичні ефекти є адитивними.

Системні небажані реакції характеризуються онімінням язика, запамороченням і тремором з подальшими судомами та серцево-судинними розладами.

Лікування гострої системної токсичності

У разі проведення тотальної спінальної блокади слід забезпечити достатню вентиляцію легенів (прохідність дихальних шляхів пацієнта, забезпечення киснем, інтубацію та штучну вентиляцію легенів, якщо це потрібно). При зниженні артеріального тиску/брадикардії слід ввести судинозвужувальний засіб (бажано з інотропним ефектом).

У випадку виникнення ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків слід негайно припинити. Лікування має бути спрямоване на підтримання належної вентиляції легенів, оксигенації та кровообігу.

Завжди слід забезпечувати надходження кисню та у разі потреби проводити штучну вентиляцію легенів (можливо, з гіпервентиляцією). У разі виникнення судом застосовують діазепам, а у разі брадикардії – атропін. При виникненні циркуляторного шоку внутрішньовенно вводять рідини, добутамін, а за необхідності – норадреналін (спочатку 0,05 мкг/кг/хв, підвищуючи дозу, якщо потрібно, на 0,05 мкг/кг/хв кожні 10 хвилин), спираючись на результати моніторингу гемодинаміки у більш тяжких випадках. Також можна застосовувати ефедрин. Слід розглянути питання про внутрішньовенне введення 20 % ліпідної емульсії.

У разі зупинки кровообігу можуть бути показані реанімаційні заходи протягом кількох годин. Необхідно корегувати будь-який ацидоз.

Побічні реакції.

Профіль побічних реакцій для бупівакаїну гідрохлориду аналогічний такому для інших місцевих анестетиків тривалої дії, які застосовуються для інтратекальної анестезії.

Косовенко О.О.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Побічні реакції, спричинені самим препаратом, може бути складно відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (наприклад, зниження артеріального тиску, брадикардія, тимчасова затримка сечі), від подій, спричинених безпосередньо пункцією (наприклад, спинномозкова гематома) або опосередкованих голковою пункцією (наприклад, менінгіт, епідуральний абсцес), або станів, пов'язаних із витоком цереброспінальної рідини (наприклад, головний біль, що розвивається після дуральної пункції).

Висока спинномозкова анестезія може призвести до паралічу всіх дихальних м'язів.

Неврологічні ушкодження є рідким, але загальноновизнаним наслідком регіонарної та, особливо, спінальної анестезії, що може бути пов'язано з низкою причин, наприклад із прямою травмою спинного мозку або спинномозкових нервів, синдромом передньої спинномозкової артерії (епідуральна гематома), введенням подразнюючих речовин або ін'єкцією нестерильного розчину. Це може призвести до розвитку локалізованої парестезії або анестезії, моторної слабкості, втрати контролю над сфінктерами, параплегії. Іноді ці порушення залишаються незворотними.

Про неврологічні ускладнення цього типу повідомлялося після застосування всіх місцевих анестетиків для спінальної анестезії.

Щодо інформації про симптоми та лікування гострої системної токсичності див. розділ «Передозування».

Побічні реакції класифіковано за їхньою частотою. Частота визначена таким чином: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 2

Серцево-судинна система	дуже часто	артеріальна гіпотензія, брадикардія
	рідко	зупинка серця
Травний тракт	дуже часто	нудота
	часто	блювання
Нервова система	часто	головний біль, що розвивається після пункції твердої мозкової оболонки,
	нечасто	парестезія, парез, дизестезія,
	рідко	повна випадкова спинномозкова блокада, параплегія, параліч, нейропатія, арахноїдит
Сечовидільна система	часто	затримка сечі, нетримання сечі
Скелетно-м'язова система, сполучна тканина, кістки	нечасто	слабкість м'язів, біль у спині
Імунна система	рідко	алергічні реакції, анафілактичний шок
Дихальна система	рідко	пригнічення дихання

Діти

Побічні реакції при застосуванні препарату у дітей схожі з побічними ефектами у дорослих, проте у дітей ранні ознаки токсичності місцевого анестетика може бути важко виявити у випадках, коли блокаду проводять на тлі седації або загальної анестезії.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через

Косованова О.О.

реєстраційного досьє

Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:
<https://aisf.dec.com.ua>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Додавати до спінальних розчинів інші речовини не рекомендується.

Упаковка.

По 4 мл в ампулах. По 5 ампул у касеті. По 1 касеті в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Дата останнього перегляду.



Трест українське Косметологічне О.О.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє