

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЛОНГОКАІН® (LONGOCAIN®)

Склад:

діюча речовина: *bupivacaine*;

1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду безводного 5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Препарати для місцевої анестезії. Амідні. Бупівакаїн.

Код АТС N01B B01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфільтраційна анестезія у випадках, коли необхідно досягти значної тривалості ефекту, наприклад, для усунення післяопераційного болю.

Тривала провідникова анестезія або епідуральна анестезія у випадках, коли протипоказане додавання адреналіну та небажане застосування сильнодіючих міорелаксантів. Анестезія в акушерстві.

Протипоказання.

Гіперчутливість до місцевих анестетиків амідного типу або до інших складових препарату.

Бупівакаїн не слід застосовувати для внутрішньовенної регіонарної анестезії (блокада Бієра).

Бупівакаїн не слід застосовувати для епідуральної анестезії у пацієнтів з вираженою артеріальною гіпотензією, наприклад, у випадку кардіогенного або гіповолемічного шоку. Епідуральна анестезія незалежно від застосовуваного місцевого анестетика має свої протипоказання, які включають:

захворювання нервової системи в активній стадії, таке як менінгіт, поліомієліт, внутрішньочерепний крововилив, підгостра комбінована дегенерація спинного мозку внаслідок перніціозної анемії та пухлин головного та спинного мозку; туберкульоз хребта; гнійна інфекція шкіри в місці або поруч із ділянкою проведення люмбарної пункції; порушення згортання крові або поточне лікування антикоагулянтами.

Спосіб застосування та дози.

Лонгокаїн® слід застосовувати лише лікарям з досвідом проведення регіонарної анестезії або під їхнім наглядом. Слід застосовувати найменші дози, що дають змогу досягти достатнього ступеня анестезії.

Важливо дотримуватися особливої обережності, включаючи ретельну аспірацію, для запобігання випадковим внутрішньосудинним ін'єкціям. При епідуральній анестезії слід ввести тестову дозу 3-5 мл Лонгокаїну® з адреналіном, оскільки внутрішньосудинна ін'єкція адреналіну швидко призводить до прискорення частоти серцебиття. Протягом 5 хв після введення тестової дози слід підтримувати вербальний контакт з пацієнтом та проводити моніторинг частоти серцебиття. Крім того, необхідно провести аспірацію перед введенням загальної дози, яку слід вводити повільно, зі швидкістю 25-50 мг/хв, поетапно, підтримуючи постійний контакт з пацієнтом. При виникненні симптомів інтоксикації введення препарату слід негайно припинити.

Нижче наводяться рекомендовані дози. Дозування слід коригувати залежно від ступеня блокади та загального стану пацієнта.

Для *інфільтраційної анестезії* слід вводити 5-30 мл Лонгокаїну® по 5 мг/мл (25-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для *міжреберної блокади* слід вводити 2-3 мл Лонгокаїну® по 5 мг/мл (10-15 мг бупівакаїну гідрохлориду) на один нерв до загальної кількості 10 нервів.

Для *блокад великих нервів* (наприклад епідуральної, сакральної та анестезії плечового сплетіння) слід вводити 15-30 мл Лонгокаїну® по 5 мг/мл (75-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для акушерської анестезії (наприклад епідуральної анестезії та каудальної анестезії при піхвових пологах або вакуум - екстракції) слід вводити 6-10 мл Лонгокаїну® по 5 мг/мл (30-50 мг бупівакаїну гідрохлориду). Наведені дози є початковими, введення яких за потреби можна повторювати кожні дві-три години.

Для епідуральної блокади (при проведенні кесаревого розтину) слід вводити 15-30 мл Лонгокаїну® по 5 мг/мл (75-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

У випадку застосування комбінації з опіоїдними засобами дозу бупівакаїну слід знизити.

Протягом періоду введення інфузії слід вести регулярні спостереження за артеріальним тиском, частотою серцебиття та можливими симптомами інтоксикації у пацієнта. За наявності ознак токсичного ефекту інфузію слід негайно припинити.

Максимальні рекомендовані дози

Максимальна рекомендована доза, що застосовується протягом одного й того ж випадку, розраховується за нормою 2 мг/кг маси тіла, для дорослих максимальна доза становить 150 мг протягом 4 год.

Лонгокаїн® по 5 мг/мл: 30 мл (150 мг бупівакаїну гідрохлориду)

Максимальна рекомендована доза на добу становить 400 мг. Загальну дозу слід коригувати залежно від віку пацієнта, маси тіла та інших значущих обставин.

Побічні реакції.

Небажані ефекти, спричинені самим препаратом, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (таких як зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, спричинених безпосередньо голковою пункцією (таких як ушкодження нервів), явищ, непрямою причиною яких стала голкова пункція (таких як епідуральний абсцес).

Дуже поширені ($\geq 1/10$)	Загальні: нудота З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія
Поширені (1/10 – 1/100)	З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпертензія З боку ЦНС: парестезія, запаморочення З боку ШКТ: блювання З боку сечостатевої системи: затримка сечі
Непоширені (1/100 - 1/1000)	З боку ЦНС: симптоми токсичності (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія)
Рідкі ($< 1/1000$)	Загальні: алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок З боку ЦНС: невропатія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, парез та параплегія. З боку органів зору: двоїння в очах З боку серцево-судинної системи: зупинка серця, серцеві аритмії З боку дихальної системи: пригнічення дихання

Передозування.

Симптоми.

Системні токсичні реакції стосуються центральної нервової системи та серцево-судинної системи. Такі реакції можуть бути спричинені високою концентрацією місцевого анестетика в крові, що зумовлена випадковою внутрішньосудинною ін'єкцією, передозуванням або незвичайно швидкою абсорбцією з сильно васкуляризованих тканин.

Симптоми з боку ЦНС схожі для всіх місцевих анестетиків амідного типу, тоді як серцеві симптоми відрізняються для різних препаратів як кількісно, так і якісно.

Випадкові внутрішньосудинні ін'єкції місцевих анестетиків можуть спричинити негайні (від кількох секунд до кількох хвилин) системні токсичні реакції. У випадку передозування системна токсичність проявляється пізніше (через 15-60 хвилин після ін'єкції) через повільніше збільшення концентрації місцевого анестетика в крові.

Токсичність з боку ЦНС розвивається поступово, зі збільшенням тяжкості симптомів та реакцій. Перші симптоми зазвичай проявляються як легке запаморочення, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, дзвін у вухах та порушення зору. Ускладнення артикуляції, судомні рухи м'язів або тремор є

більш серйозними симптомами, які передують генералізованим судомам. Ці ознаки не слід трактувати як невротичну поведінку. Після цього може спостерігатися втрата свідомості та великий епілептичний напад, що тривають від кількох секунд до кількох хвилин. Під час судом швидко розвиваються киснева недостатність та гіперкапнія (підвищений вміст CO_2 у крові) через підвищену м'язову активність та недостатній газообмін в легенях. У тяжких випадках також може розвинутися апное. Ацидоз посилює токсичні ефекти місцевих анестетиків.

Одужання залежить від метаболізму місцевого анестетика та його розповсюдження за межі центральної нервової системи. Це відбувається швидко, за винятком випадків, коли було введено дуже великі кількості лікарського засобу.

Серцево-судинні ефекти зазвичай становлять більш серйозну загрозу. Цим ефектам зазвичай передують ознаки токсичності з боку центральної нервової системи, які, однак, можуть маскуватися загальною анестезією або глибокою седацією, що досягається за допомогою таких препаратів, як бензодіазепіни або барбітурати. Як наслідок високих системних концентрацій місцевих анестетиків можуть розвинутися зниження артеріального тиску, брадикардія, аритмія та навіть зупинка серця. Серцево-судинні токсичні ефекти часто пов'язані з пригніченням системи провідності серця та міокарда, що призводить до зменшення серцевого викиду, артеріальної гіпотензії, АВ-блокади, брадикардії та іноді – вентрикулярних аритмій, включаючи вентрикулярну тахікардію, вентрикулярну фібриляцію та зупинку серця. Цим станам часто передують ознаки тяжкої токсичності з боку ЦНС, наприклад, у формі судом, проте в рідких випадках зупинка серця наставала без попередніх ефектів з боку ЦНС. Після дуже швидкої внутрішньовенної болюсної ін'єкції в коронарних судинах може досягатися така висока концентрація бупівакаїну в крові, що вплив на систему кровообігу настає самостійно або до виникнення ефектів з боку ЦНС. Враховуючи цей механізм, пригнічення міокарда може розвинутися навіть як перший симптом інтоксикації.

Лікування.

При виникненні ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків слід негайно припинити. Лікування слід спрямувати на підтримання належної вентиляції легенів, оксигенації та кровообігу. Завжди слід давати кисень та за потреби проводити штучну вентиляцію легенів. Якщо судом не припиняються спонтанно через 15-20 секунд, пацієнту слід ввести внутрішньовенно 1-3 мг/кг тіопенталу натрію, щоб покращити вентиляцію легенів, або ввести внутрішньовенно 0,1 мг/кг діазепаму (цей засіб діє значно повільніше). Тривалі судоми загрожують диханню пацієнта та оксигенації. Ін'єкція міорелаксантів (наприклад суксаметонію 1 мг/кг) створює більш сприятливі умови для забезпечення вентиляції легенів пацієнта та оксигенації, проте потребує досвіду проведення трахеальної інтубації та ШВЛ. При зниженні артеріального тиску/брадикардії слід ввести вазопресорні засоби (наприклад ефедрин 5-10 мг внутрішньовенно, через 2-3 хвилини введення можна повторити).

У випадку зупинки кровообігу слід негайно розпочати пневмокардіальні реанімаційні заходи. Важливо підтримувати належну оксигенацію дихання та кровообіг одночасно з корекцією ацидозу.

При зупинці серця може виникнути потреба у тривалих реанімаційних заходах.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Доказів несприятливого впливу на перебіг вагітності у людини немає, але Лонгокаїн® не слід застосовувати на ранніх стадіях вагітності, крім випадків, коли вважається, що користь перевищуватиме ризики.

Поява небажаних ефектів у плода, зумовлених місцевою анестезією, таких як брадикардія плода, найбільш явно спостерігалась при проведенні парацервікальної блок-анестезії. Такі ефекти можуть бути зумовлені високими концентраціями анестетика, що досягає плода (див. також розділ «Особливості застосування»). Бупівакаїн проникає у грудне молоко, але в такій невеликій кількості, що ризик впливу на дитину при застосуванні препарату у терапевтичних дозах відсутній.

Діти. Дітям Лонгокаїн® при таких показаннях не застосовують.

Особливості застосування.

Перед початком лікування необхідно провести пробу на індивідуальну чутливість.

Процедури із застосуванням регіонарних або місцевих анестетиків, за винятком найпростіших, завжди слід проводити за наявності обладнання, необхідного для проведення реанімаційних заходів. Слід встановити внутрішньовенні катетери ще до початку введення місцевого анестетика при проведенні великих блокад. Існують повідомлення про зупинку серця та смерть при застосуванні бупівакаїну для епідуральної анестезії або блокади периферичних нервів. У деяких випадках реанімація була ускладнена або неможлива, незважаючи на адекватну терапію.

Великі блокади периферичних нервів можуть потребувати застосування великих об'ємів місцевого анестетика на сильно васкуляризованих ділянках, часто поблизу великих судин. У таких випадках існує підвищений ризик внутрішньосудинної ін'єкції та/або системної абсорбції, що може призвести до високих концентрацій у плазмі.

Як і всі місцеві анестетики, при застосуванні високих доз бупівакаїн може спричинити гострі токсичні ефекти з боку центральної нервової та серцево-судинної систем. Це особливо стосується випадкового внутрішньосудинного введення.

Деякі методики регіонарної анестезії можуть бути пов'язані з важкими побічними реакціями:

– епідуральна анестезія може спричинити пригнічення серцево-судинної функції, особливо у випадках супутньої гіповолемії. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам з порушенням серцево-судинної функції;

– у поодиноких випадках ретробульбарні ін'єкції можуть досягати черепного субарахноїдального простору та спричинити, наприклад, тимчасову сліпоту, серцево-судинну недостатність, апное та судоми. Ці симптоми слід негайно лікувати;

– ретро- та навколобульбарні ін'єкції місцевих анестетиків можуть становити певний ризик розвитку стійкої дисфункції очних м'язів.

- у постреєстраційному періоді повідомлялося про випадки хондролізу у пацієнтів, які отримували тривалі внутрішньосуглобові інфузії місцевих анестетиків після хірургічних втручань. У більшості випадків, про які повідомлялось, хондроліз вражав плечовий суглоб. З огляду на множинні етіологічні фактори та суперечливість наукової літератури стосовно механізму дії, причинно-наслідковий зв'язок не був встановлений. Тривалі внутрішньосуглобові інфузії не є схваленим показанням для препарату Унгокаїн®. Основними причинами є травматичне ураження нервів та/або місцеві токсичні впливи введеного місцевого анестетика на м'язи та нерви. З цієї причини слід обирати найнижчу ефективну дозу. Випадкові інтраваскулярні введення в ділянку шиї та голови можуть спричинити церебральні симптоми навіть у низьких дозах.

Слід дотримуватися обережності за наявності у пацієнтів AV-блокади II або III ступеня, оскільки місцеві анестетики можуть знизити провідність міокарда. Пацієнти літнього віку, пацієнти з важкими захворюваннями печінки та тяжким порушенням функції нирок або пацієнти у поганому загальному стані також потребують особливої уваги.

Пацієнти, яких лікують антиаритмічними лікарськими засобами III класу (наприклад аміодароном), повинні перебувати під ретельним наглядом. Крім того, слід враховувати необхідність ЕКГ-моніторингу для таких пацієнтів, оскільки кардіологічні ефекти бупівакаїну та антиаритмічних лікарських засобів III класу можуть бути адитивними.

Епідуральна анестезія може призвести до зниження артеріального тиску та брадикардії. Цей ризик можна зменшити шляхом внутрішньовенного введення кристалоїдного або колоїдного розчину. Зниження артеріального тиску слід коригувати негайно, наприклад, шляхом внутрішньовенного введення ефедрину 5-10 мг, яке за потреби повторюють.

Епідуральна анестезія може спричинити виникнення паралічу міжреберних м'язів та погіршення дихання у пацієнтів з плевральним випотом. У хворих із септицемією збільшується ризик розвитку інтраспінальних абсцесів, особливо в післяопераційному періоді.

Парацервікальна блокада може іноді спричинити брадикардію/тахікардію у плода, отже, слід ретельно стежити за серцевим ритмом плода.

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

Залежно від дози та способу застосування бупівакаїн може виявляти тимчасовий ефект на рухи та координацію.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід дотримуватися обережності при застосуванні бупівакаїну разом з лікарськими засобами, що за структурою подібні до місцевих анестетиків, наприклад з антиаритмічними засобами класу ІВ, оскільки їхні токсичні ефекти є адитивними.

Специфічні дослідження взаємодій між місцевими анестетиками та антиаритмічними засобами класу ІІІ (наприклад аміодароном) не проводилися, проте у такому випадку рекомендується дотримуватися обережності.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лонгокаїн® містить бупівакаїн – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу. Бупівакаїн оборотно блокує провідність імпульсів нервовими волокнами, пригнічуючи транспорт іонів натрію через нервові мембрани. Подібні ефекти також можуть спостерігатися на збуджувальних мембранах мозку та міокарда.

Найбільш значимою властивістю бупівакаїну є довга тривалість його ефекту. Різниця між тривалістю ефекту бупівакаїну в комбінації з адреналіном та без нього є відносно невеликою. Бупівакаїн особливо придатний для проведення тривалої епідуральної блокади. Нижчі концентрації менше впливають на волокна рухових нервів та меншу тривалість ефекту, а також можуть бути придатними для тривалого знеболення, наприклад, під час пологів або в післяопераційному періоді.

Фармакокінетика.

Швидкість абсорбції залежить від дози, шляху введення та перфузії на ділянці введення. Міжреберні блокади призводять до найвищих концентрацій у плазмі (4 мг/л після введення дози 400 мг) завдяки швидкій абсорбції, тоді як підшкірні ін'єкції в ділянку живота призводять до найнижчих концентрацій у плазмі. У дітей швидка абсорбція та високі концентрації у плазмі спостерігаються у випадках каудальної блокади (приблизно 1-1,5 мг/л після введення дози

3 мг/кг).

Бупівакаїн демонструє повну та двофазну абсорбцію з епідурального простору, періоди напіввиведення становлять приблизно 7 хв та 6 год. Повільна абсорбція є фактором, що обмежує швидкість виведення бупівакаїну та пояснює, чому період напіввиведення є більшим після епідурального застосування, ніж після внутрішньовенного введення.

Об'єм розподілення бупівакаїну у рівноважному стані становить приблизно 73 л, коефіцієнт печінкової екстракції – приблизно 0,4, загальний плазмовий кліренс становить 0,58 л/хв, а період напіввиведення – 2,7 год.

Період напіввиведення у новонароджених до 8 год довший, ніж у дорослих. У дітей віком від 3 місяців період напіввиведення такий же, як у дорослих.

Зв'язування з білками плазми становить приблизно 96 %, зв'язування переважно відбувається з α -глікопротеїном. Після значного хірургічного втручання рівень цього білка може підвищитися та дати більшу загальну плазмову концентрацію бупівакаїну. Проте концентрація незв'язаного бупівакаїну залишається незмінною. Це пояснює, чому плазмові концентрації, які перевищують токсичні рівні, можуть добре переноситися.

Бупівакаїн майже повністю метаболізується в печінці, переважно шляхом ароматичного гідроксилювання до 4-гідроксибупівакаїну та N-деалкілювання до РРХ, причому обидва ці шляхи є опосередковані цитохромом Р450 3А4. Таким чином, кліренс залежить від печінкової перфузії та активності метаболізуючого ферменту.

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Несумісність. Алкалізація може спричинити осад, оскільки бупівакаїн малорозчинний при рН вище 6,5.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C. Не заморожувати. Зберігати в недоступних для дітей місці.

Упаковка. По 5 мл у флаконах № 1 у пачці, по 5 мл у флаконах № 5 у пачці, по 5 мл в ампулах № 10 у пачці, по 20 мл во флаконах № 5 у пачці, по 50 мл во флаконах № 1 у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ "Юрія-Фарм".

Місцезнаходження. 03680, Україна, м. Київ, вул. М. Амосова, 10; тел. (044) 275-92-42.