

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

## БУПІВАКАІН (BUPIVACAINE)

### **Склад:**

*діюча речовина:* бупівакаїнугідрохлорид;

1 мл розчину містить бупівакаїнугідрохлориду 5 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена або натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати для місцевої анестезії. Код АТСN01В В01.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Інфільтраційна анестезія у випадках, коли необхідна значна тривалість 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 застосовують для внутрішньовенної регіонарної анестезії (блокада Бієра). Бупівакаїн не застосовують для епідуральної анестезії пацієнтам з вираженою артеріальною гіпотензією, наприклад, у випадку кардіогенного або гіповолемічного шоку. Епідуральна анестезія незалежно від місцевого анестетика, що застосовується, має свої протипоказання, які включають:

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

#### **Спосіб застосування та дози.**

Бупівакаїн застосовують лише лікарі з досвідом проведення регіонарної анестезії або під їхнім контролем, у найменших дозах, що дають можливість досягти достатнього ступеня анестезії.

Важливо дотримуватися особливої обережності, включаючи ретельну аспірацію, для запобігання випадкових внутрішньосудинних ін'єкцій.

При епідуральній анестезії вводять тестову дозу 3-5 мл бупівакаїну з адреналіном, тому що внутрішньосудинна ін'єкція адреналіну швидко призводить до збільшення частоти серцебиття.

Протягом 5 хв після введення тестової дози підтримують вербальний контакт із пацієнтом та проводять періодичні перевірки частоти серцебиття. Крім того, перед введенням загальної дози необхідно провести аспірацію. Загальну дозу вводять повільно, зі швидкістю 25-50 мг/хв, підтримуючи постійний контакт із пацієнтом. При виникненні симптомів інтоксикації введення препарату негайно припиняють.

Нижче наведено рекомендовані дози. Дозування коригують залежно від ступеня блокади та загального стану пацієнта.

Для інфільтраційної анестезії вводять 5-30 мл бупівакаїну по 5 мг/мл (25-150 мг бупівакаїнугідрохлориду).

Для міжреберної блокади вводять по 2-3 мл бупівакаїну по 5 мг/мл (10-15 мг бупівакаїнугідрохлориду) на один нерв до загальної кількості 10 нервів.

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

Для *акушерської анестезії* (наприклад, епідуральної анестезії та каудальної анестезії при піхвових пологах або вакуум-екстракції) вводять 6-10 мл бупівакаїну по 5 мг/мл (30-50 мг бупівакаїну гідрохлориду). Наведені початкові дози у разі необхідності повторюють кожні 2-3 години.

Для *епідуральної блокади* (при проведенні кесарева розтину) вводять 15-30 мл бупівакаїну по 5 мг/мл (75-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

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

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

#### *Максимальні рекомендовані дози*

Максимальну рекомендовану дозу, що застосовують протягом одного й того ж випадку, розраховують за нормою 2 мг/кг, для дорослих максимальна доза становить 30 мл (150 мг бупівакаїну гідрохлориду) протягом 4 год.

Максимальна рекомендована доза для дорослих – 400 мг на добу. Загальну дозу коригують залежно від віку пацієнта, статури та інших значущих обставин.

#### *Порядок роботи з ампулою.*

1. Відокремити одну ампулу від блоку і струснути її, утримуючи за горлечко (Рис. 1).
2. Стиснути ампулу рукою (при цьому не повинно відбуватися виділення препарату) і обертальними рухами звернути і відокремити голівку (Рис. 2).
3. Через отвір, що утворився, негайно з'єднати шприц з ампулою (Рис. 3).
4. Перевернути ампулу і повільно втягнути в шприц її вміст (Рис. 4).
5. Надіти голку на шприц.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4

#### ***Побічні реакції.***

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

*Загальні розлади:* нудота.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок.

*З боку серця:* артеріальна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, зупинка серця, серцева аритмія.

*З боку нервової системи:* парестезія, запаморочення, симптоми токсичності з боку ЦНС (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія), невropатія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, парез та паралізія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* блювання.

*З боку органів дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* пригнічення дихання.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* затримка сечі.

*З боку органів зору:* двоїння в очах.

#### ***Передозування.***

##### *Симптоми*

Системні токсичні реакції стосуються центральної нервової системи та серцево-судинної системи. Такі реакції можуть бути спричинені високою концентрацією місцевого анестетика в крові, яка 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 повільне 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 – більш серйозні симптоми, які передують генералізованим судомам. Ці ознаки не слід трактувати як невротичну поведінку. Після цього можуть спостерігатися втрата свідомості та великий епілептичний напад, що тривають від кількох секунд до кількох хвилин. Через підвищену м'язову активність та недостатній газообмін у легенях під час судом швидко розвиваються киснева недостатність та гіперкапнія (підвищений вміст CO<sub>2</sub> у крові). В 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 відбувається швидко, за винятком випадків, коли були введені дуже великі кількості препарату.

*Серцево-судинні ефекти* зазвичай становлять більш серйозну загрозу. Цим ефектам зазвичай передують ознаки токсичності з боку центральної нервової системи. Ефекти токсичності можуть маскуватися загальною анестезією або глибокою седацією, яка досягається за допомогою бензодіазепінів або барбітуратів. 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, яке призводить до зменшення серцевого викиду, артеріальної гіпотензії, AV-блокади, брадикардії та іноді – вентрикулярної аритмії, включаючи вентрикулярну тахікардію, вентрикулярну фібриляцію та зупинку серця. Цим станам часто передують ознаки тяжкої токсичності з боку ЦНС, наприклад, у вигляді 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. Виходячи з цього, пригнічення міокарда може розвинутися навіть як перший симптом інтоксикації.

### Лікування

При виникненні ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків негайно припиняють. Лікування спрямовують на підтримання належної вентиляції легенів, оксигенації та кровообігу. Завжди дають кисень та за потреби проводять штучну вентиляцію легенів. Якщо судоми не припиняються спонтанно через 15-20 секунд, пацієнту вводять внутрішньовенно 1-3 мг/кг тіопенталу натрію, щоб покращити вентиляцію легенів, або вводять 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 штучної вентиляції легенів.

При зниженні артеріального тиску/брадикардії вводять вазопресорні засоби (наприклад ефедрин 5-10 мг внутрішньовенно, через 2-3 хвилини введення повторюють).

У випадку зупинки кровообігу негайно розпочинають пневмокардіальні реанімаційні заходи. Одночасно з корекцією ацидозу важливо підтримувати належну оксигенацію дихання та кровообігу.

При зупинці серця проводять тривалі реанімаційні заходи.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Доказів несприятливого впливу на перебіг вагітності у людини немає, але бупівакаїн не слід застосовувати на ранніх стадіях вагітності, крім випадків, коли вважається, що користь переважатиме 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 досягають плода (див. розділ «Особливості застосування»).

При застосуванні в терапевтичних дозах бупівакаїн проникає в грудне молоко, але в такій невеликій кількості, що ризик впливу на дитину відсутній.

### **Діти.**

За такими показаннями бупівакаїн дітям не застосовують.

### **Особливості застосування.**

Перед початком лікування проводять пробу на індивідуальну чутливість.

Процедури із застосуванням регіонарних або місцевих анестетиків, за винятком найпростіших, завжди проводять за наявності обладнання, необхідного для проведення реанімаційних заходів. При проведенні великих блоkad внутрішньовенні катетери встановлюють ще до початку введення місцевого анестетика. Повідомлялося 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, які можуть 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. Особливо це стосується випадкового внутрішньосудинного введення.

Деякі методи 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;
- в поодиноких випадках ретробульбарні ін'єкції можуть досягати черепного субарахноїдального простору та спричинити 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;
- повідомлялося про можливі випадки хондролізу після хірургічних втручань у пацієнтів, які отримували тривалі внутрішньосуглобові інфузії місцевих анестетиків. У більшості випадків хондроліз вражав плечовий суглоб. З огляду на множинні етіологічні фактори та суперечливість наукової літератури стосовно механізму впливу причинно-наслідковий зв'язок не встановлений. З метою хірургічних втручань бупівакаїн не застосовують у вигляді тривалої внутрішньосуглобової інфузії.

Основними причинами є травматичне ураження нервів та/або місцеві токсичні ефекти введеного місцевого анестетика на м'язи та нерви. З цієї причини обирають найнижчу ефективну дозу.

Випадкове інтраваскулярне введення в ділянку шиї та голови може 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 важким 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 у 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 коригують 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 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 бупівакаїну 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, які за структурою подібні до місцевих анестетиків, наприклад з антиаритмічними засобами класу ІВ, оскільки їхні токсичні ефекти адитивні.

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

### ***Фармакологічні властивості.***

***Фармакодинаміка.*** Бупівакаїн – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу. Віноборотно блокує провідність імпульсів нервовими волокнами, пригнічуючи транспорт іонів натрію через нервові мембрани. Подібні ефекти також можуть спостерігатися на збуджувальних мембранах мозку та міокарда. Найбільш значущою властивістю бупівакаїну є значна тривалість його ефекту. Різниця між тривалістю ефекту бупівакаїну в комбінації з адреналіном та без нього відносно невелика. Бупівакаїн особливо придатний для проведення тривалої епідуральної блокади. Низькі концентрації менш впливають на волокна рухових нервів та мають 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 1,0-1,5 мг/л після введення дози 3 мг/кг).

Бупівакаїн демонструє повну та двофазну абсорбцію з епідурального простору, період напіввиведення становить приблизно 7 хв та 6 год у швидкій і повільній фазах абсорбції відповідно. Повільна абсорбція обмежує швидкість виведення бупівакаїну та пояснює, чому період напіввиведення після епідурального застосування більший, ніж після внутрішньовенного введення.

Об'єм розподілу 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  $\alpha$ -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 добру переносимість плазмових концентрацій, які перевищують токсичні рівні.

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

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

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозора, безбарвна рідина.

**Несумісність.**

Алкалізація може спричинити осад, оскільки бупівакаїн мало розчинний при рН вище 6,5.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальнійупаковці при температурі не вище 25 °С.  
Зберігати в недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

**Упаковка.** По 10 мл в ампулах № 10, № 20, № 50.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «НІКО».

**Місцезнаходження.** 86123, Україна, Донецька обл., м. Макіївка, вул. Тайожна, 1-1.

Тел. +38(062)341-46-41.

E-mail: office@nikopharm.com.ua