

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**БУПІВАКАЇН-М**  
**(BUPIVACAINE-M)**

**Склад:**

*Діюча речовина:* bupivacaine;

мл містить бупівакаїну гідрохлориду в перерахуванні на 100 % речовину 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. Амідні. Код АТС N01B B01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

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

Провідникова анестезія або епідуральна анестезія у випадках, коли протипоказане додавання адреналіну та не бажане застосування сильнодіючих міорелаксантів. Анестезія в акушерстві.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до місцевоанестезуючих засобів амідного типу або до інших компонентів препарату. Бупівакаїн не слід застосовувати для внутрішньовенної регіонарної анестезії (блокада Бієра). Не застосовують для епідуральної анестезії пацієнтам 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, такі як поліомієліт, внутрішньочерепний крововилив, підгостра комбінована дегенерація спинного мозку наслідок 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.**

Бупівакаїн-М повинен вводитися лише лікарем з досвідом проведення регіонарної анестезії або під його наглядом. Слід застосовувати найменші дози, що дозволяють 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 бупівакаїну 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 періодичну перевірку 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 Бупівакаїну-М по 5 мг/мл (25-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для *міжреберної блокади* слід вводити по 2-3 мл Бупівакаїну-М 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 5-30 мл Бупівакаїну-М 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 Бупівакаїну-М по 5 мг/мл (30-50 мг бупівакаїну гідрохлориду). Наведені дози є початковими, введення яких за потреби можна повторювати кожні 2-3 години.

Для епідуральної блокади (при проведенні кесаревого розтину) слід вводити 15-30 мл Бупівакаїну-М 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 зупинити.

#### *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 годин.

Бупівакаїн-М по 5 мг/мл: 30 мл (150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Максимальна рекомендована добова доза становить 400 мг. Загальну дозу слід коригувати залежно від віку пацієнта, статури та інших значущих обставин.

#### **Побічні реакції.**

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

*Загальні порушення:* нудота, алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок.

*боку серцево-судинної системи:* брадикардія, артеріальна гіпертензія, зупинка серця, серцеві аритмії.

*боку центральної нервової системи:* парестезія, запаморочення, судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, втрата свідомості, тремор, дизартрія, невropатія, ушкодження периферичних нервів, рахноїдит, парез та параплегія.

*боку органів чуття:* порушення зору, двоїння в очах, дзвін у вухах.

*боку травного тракту:* блювання.

*боку сечостатевої системи:* затримка сечі.

*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 зумовлено випадковою внутрішньосудинною ін'єкцією, передозуванням або незвично 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 хв 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<sub>2</sub> у крові) через підвищену м'язову активність та недостатній газообмін у легенях. У тяжких випадках також може розвинути апное. Ацидоз посилює токсичні ефекти місцевих анестетиків.

Важливість лікування залежить від метаболізму місцевого анестетика та його розповсюдження за межі центральної нервової системи. Це відбувається швидко, за виключенням випадків, коли були введені 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

тибокою 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 брадикардію, вентрикулярну фібриляцію та зупинку серця. Цим станам часто передують ознаки тяжкої токсичності з боку ЦНС, наприклад у формі судом, проте в рідкісних 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 миттєво 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 повинно бути спрямовано на підтримання належної вентиляції легенів, оксигенації та кровообігу. Завжди слід давати кисень та, за потреби, проводити штучну вентиляцію легенів. Якщо судоми не припиняються спонтанно через 15-20 секунд, пацієнту слід ввести внутрішньовенно 1-3 мг/кг тіопентону 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 хв 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 можуть знадобитися тривалі реанімаційні заходи.

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

Показів несприятливого впливу на перебіг вагітності у людини немає, але Бупівакаїн-М не слід застосовувати на останніх стадіях вагітності, крім випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Поява небажаних ефектів у плода, зумовлених місцевою анестезією, таких як брадикардія плода, найбільш явно постерігалася при проведенні парацервікальної блок-анестезії. Такі ефекти можуть бути зумовлені високими концентраціями анестетика, що досягає плода (див. розділ «Особливості застосування»).

Бупівакаїн проникає у грудне молоко, але в такій невеликій кількості, що ризик впливу на дитину при застосуванні препарату в терапевтичних дозах відсутній.

### **Діти.**

Дітям Бупівакаїн-М при таких показаннях не застосовується.

### **Особливості застосування.**

Перед початком лікування необхідно провести пробу на індивідуальну чутливість.

Процедури із застосуванням регіонарних або місцевих анестетиків, за виключенням 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. Отримують 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 крові.

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

Деякі методики регіонарної анестезії можуть бути пов'язані з тяжкими побічними реакціями, як зазначено вище:

епідуральна анестезія може спричинити пригнічення серцево-судинної функції, особливо у випадках упутньої 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 навколоретробульбарні 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 повідомлялося, 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 застосування препарату Бупівакаїн-М.

Основними причинами є травматичне ураження нервів та/або місцеві токсичні ефекти введеного місцевого анестетика на м'язи та нерви. Тому слід обирати 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 АВ-блокади II або III ступеня, оскільки місцеві анестетики можуть знизити провідність міокарда. Пацієнти літнього віку, пацієнти з тяжкими захворюваннями печінки та тяжким порушенням функції нирок або пацієнти у незадовільному 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 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 у 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 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 із лікарськими засобами, що за структурою подібні до місцевих анестетиків, наприклад антиаритмічні засоби класу IB, оскільки їх токсичні ефекти є адитивними.

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

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Бупівакаїн-М містить бупівакаїн – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу. Бупівакаїн зворотньо 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 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 операцій 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 крові (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 крові. У дітей швидка абсорбція та високі концентрації у плазмі крові 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, періоди напіввиведення становлять приблизно 7 хв та 6 годин. 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 розподілу бупівакаїну в рівноважному стані становить приблизно 73 л, коефіцієнт печінкової екстракції – приблизно 0,40, загальний плазмований кліренс становить 0,58 л/хв, а період напіввиведення – 2,7 години. Період напіввиведення у новонароджених до 8 годин довший, ніж у дорослих. У дітей віком від 3 місяців період напіввиведення такий самий, як у дорослих.

Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 96 %, зв'язування переважно відбувається з  $\alpha_1$ -лікопротеїном. 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 гідроксилування до 4-гідроксибупівакаїну та N-деалкілування до РРХ, причому обидва ці шляхи є опосередковані цитохромом Р450 А4. 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 плазми крові.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

### **Розчинність.**

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

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

### **Упаковка.**

По 5 мл в ампулах № 10 у коробці, № 5×2 у блістерах.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу».

### **Місцезнаходження.**

Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.