

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Бупивакаин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бупивакаин

Международное непатентованное или группировочное наименование:

бупивакаин

Лекарственная форма: раствор для инъекций.

Состав на 1 мл:

Действующее вещество:

Бупивакаина гидрохлорида моногидрат 5,28 мг, в пересчете на бупивакаина гидрохлорид 5,0 мг

Вспомогательные вещества:

натрия хлорид 8,0 мг, кислота хлористоводородная до pH от 4,5 до 6,5, натрия гидроксид до pH от 4,5 до 6,5, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: местноанестезирующее средство.

Код АТХ: N01BB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Местный анестетик длительного действия амидного типа, в 4 раза сильнее лидокаина. Обратимо блокирует проведение импульса по нервному волокну за счет влияния на натриевые каналы. Оказывает гипотензивное действие, замедляет частоту сердечных сокращений. Послеоперационная анальгезия поддерживается в течение 7-14 ч при межреберной блокаде. После однократной эпидуральной инъекции длительность эффекта при

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005958-021219

СОГЛАСОВАНО

использовании концентрации 5 мг/мл составляет от 2 до 5 ч, и до 12 ч - при периферической блокаде нерва.

Использование растворов в концентрации 2,5 мг/мл оказывает меньший эффект на двигательные нервы.

Фармакокинетика

Системная абсорбция бупивакаина зависит от дозы, метода его введения и васкуляризации области введения.

Анестезирующее действие наступает быстро; по сравнению с другими местноанестезирующими средствами анестезирующее действие бупивакаина значительно длиннее. Отмечено, что после возвращения чувствительности еще некоторое время сохраняется болеутоляющий эффект, что дает возможность уменьшать дозы анальгетиков. Бупивакаин полностью абсорбируется из эпидурального пространства; абсорбция носит двухфазный характер. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($T_{C_{max}}$) при проведении каудальной эпидуральной и проводниковой анестезии - 30-45 мин, с последующим снижением до незначительного уровня в течении 3-6 ч. Общий плазменный клиренс бупивакаина составляет 580 мл/мин, объем распределения - 73 л. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) - 2,7 ч. Показатель печеночной экстракции - 0,4. Связь с белками плазмы (в основном с альфа 1-кислым гликопротеином) составляет 95%. Повышение концентрации альфа-1-кислого гликопротеина в постоперационный период может привести к повышению общей концентрации бупивакаина в плазме, при этом концентрация несвязанной фракции не изменяется, а общая концентрация в плазме, превышающая токсическую (2,3-3 мг/л), хорошо переносится. При проведении межреберных блокад (из-за быстрой абсорбции) определяются наиболее высокие концентрации препарата в плазме (1-4 мг/л после введения общей

дозы 400 мг), в то время как после п/к введения в область передней брюшной стенки создает наименьшую концентрацию в плазме.

У детей быстрая абсорбция и высокая концентрация препарата в плазме (1-1,5 мг/л, вводимая доза - 3 мг/кг) наблюдаются при каудальной блокаде.

У новорожденных $T_{1/2}$ - 8,1 ч, а у детей старше 3 месяцев $T_{1/2}$ такой же, как и у взрослых. Проникает через плаценту путем пассивной диффузии. Связь с белками плазмы в организме плода ниже, чем в организме матери, концентрация несвязанной фракции в организме плода и матери одинакова.

Секретируется с молоком матери. Бупивакаин подвергается метаболизму в печени, главным образом, путем конъюгации с глюкуроновой кислотой.

Основным метаболитом является 2,6-пипеколоксилидин. У пациентов с заболеванием печени, особенно у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, более высокий риск возникновения токсических реакций после применения местных анестетиков амидного типа. Выводится главным образом почками, только 6% бупивакаина выводится в неизменном виде с мочой. После эпидурального введения в моче обнаруживается около 0,2% неизменного бупивакаина, 1% 2,6-пипеколоксилидина и около 0,1% 4-гидроксибупивакаина. Фармакокинетические параметры могут быть значительно изменены факторами, влияющими на уровень рН мочи и почечный кровоток, в зависимости от пути введения препарата и возраста пациента, а также у пациентов с заболеваниями печени и почек. В клинических исследованиях у пожилых максимальный обезболивающий и анестезирующий эффект наступал быстрее чем у более молодых пациентов. У пожилых пациентов после введения препарата также наблюдалась более высокая максимальная концентрация препарата в плазме крови. Общий плазменный клиренс у этих пациентов был понижен.

При соблюдении рекомендованных доз бупивакаин обычно не вызывает раздражение или повреждение тканей, или метгемоглобинемию.

Показания к применению

- Хирургическая анестезия у взрослых и детей старше 12 лет.
- 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 значительное расслабление мышц не требуется.
- Анестезия в акушерстве.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата или к другим местным анестетикам амидного типа.
- Состояния, при которых противопоказано проведение эпидуральной анестезии:
 - текущие заболевания центральной нервной системы (НС), такие как менингит, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние, а также новообразования ЦНС;
 - туберкулез позвоночника;
 - пернициозная анемия с подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга;
 - гнойничковое поражение кожи в месте предполагаемой пункции или граничащее с местом пункции;
 - кардиогенный или гиповолемический шок;
 - нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия.

Бупивакаин 5 мг/мл не одобрен для применения у детей в возрасте до 12 лет.

Препарат не используется при проведении внутривенной регионарной анестезии (блокада по Биру).

С осторожностью

- пожилой возраст;
- ослабленные пациенты;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- нарушение функции печени и почек тяжелой степени;
- женщины на поздних сроках беременности;
- совместное применение с антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодарон);
- совместное применение с другими местными анестетиками или с препаратами, имеющими структурное сходство с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты Ib класса (например, лидокаин, мексилетин);
- парацервикальная блокада.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватные и хорошо контролируемые, исследования для определения влияния бупивакаина на плод у беременных не проводились. Препарат в период беременности следует использовать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Добавление эпинефрина к бупивакаину может уменьшать кровоток в матке и ее сократимость, особенно при случайном введении раствора анестетика в сосуды матери. Проведение парацервикальной блокады противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Бупивакаин проникает в грудное молоко. Препарат может вызвать серьезные побочные эффекты у ребенка, поэтому в случае необходимости введения бупивакаина, кормление ребенка грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат бупивакаин должен применяться только врачами, имеющими опыт проведения местной анестезии или под их наблюдением.

Следует использовать минимальную дозу, позволяющую достигнуть адекватной анестезии.

Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать случайного внутрисосудистого введения бупивакаина.

Рекомендуется проводить аспирационную пробу до введения и во время введения препарата. Препарат следует вводить медленно, со скоростью 25-50 мг/мин, 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 появлении симптомов токсичности введение препарата немедленно прекратить.

Приведенные ниже дозы носят рекомендательный характер; выбор дозы проводят с учетом глубины анестезии и общего состояния пациента.

Инфильтрационная анестезия: 5-30 мл препарата (25-150 мг бупивакаина).

Межреберная блокада: 2-3 мл препарата (10-15 мг бупивакаина) на один нерв, в общей сложности, не более 10 нервов.

Обширные блокады (например, эпидуральная блокада, сакральная блокада, блокада плечевого сплетения): 15-30 мл препарата (75-150 мг бупивакаина).

Эпидуральная анестезия при кесаревом сечении: 15-30 мл препарата (75-150 мг бупивакаина).

Максимальные рекомендованные дозы

Максимальная рекомендованная доза бупивакаина, определенная из расчета 2 мг/кг массы тела, для взрослых составляет 150 мг в течение 4 часов (что эквивалентно 30 мл препарата Бупивакаин 5 мг/мл). Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 400 мг. Суммарную дозу препарата следует корректировать с учетом возраста и состояния пациента, а также других значимых обстоятельств.

Эффективность и безопасность препарата Бупивакаин 5 мг/мл у детей в возрасте до 12 лет не установлена, имеющиеся данные ограничены.

Эффективность и безопасность препарата Бупивакаин для эпидурального болюсного или непрерывного введения не установлена, имеющиеся данные ограничены.

Побочное действие

Побочные реакции, вызванные препаратом Бупивакаин, трудно отличить от физиологических проявлений блокады нервов (например, артериальная гипотензия, брадикардия), реакций, вызванных непосредственно (например, повреждение нерва) или косвенно (например, эпидуральный абсцесс) введением иглы.

Повреждение нервной ткани является редким, но известным осложнением регионарной анестезии, в особенности, эпидуральной и спинальной анестезии.

Информация о симптомах и лечении острой системной токсичности приводится в разделе «Передозировка».

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Очень частые ($\geq 1/10$) | <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> артериальная гипотензия. <i>Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):</i> тошнота. |
| Частые | <i>Со стороны нервной системы:</i> парестезия, головокружение. |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> | <p><i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> брадикардия, артериальная гипертензия.</p> <p><i>Со стороны ЖКТ:</i> рвота.</p> <p><i>Со стороны мочеполовой системы:</i> задержка мочи.</p> |
| <p>Нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)</p> | <p><i>Со стороны нервной системы:</i> симптомы токсичности со стороны ЦНС (судороги, периоральная парестезия, онемение языка, гиперacusия, зрительные нарушения, потеря сознания, тремор, головокружение, шум и звон в ушах, дизартрия)</p> |
| <p>Редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)</p> | <p><i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> остановка сердца, аритмия.</p> <p><i>Со стороны нервной системы:</i> нейропатия, повреждение периферических нервов, арахноидит, парез, параплегия.</p> <p><i>Со стороны дыхательной системы:</i> угнетение дыхания.</p> <p><i>Со стороны органов зрения:</i> диплопия.</p> <p><i>Со стороны иммунной системы:</i> аллергические реакции, анафилактический шок.</p> |

Дети

У детей отмечаются такие же побочные реакции, как у взрослых пациентов, однако выявление ранних проявлений токсичности местных анестетиков у детей может быть затруднено, если блокада проводится на фоне седации или общей анестезии.

Передозировка

Острая системная токсичность

Симптомы

Симптомы острой системной токсичности могут отмечаться со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Они обусловлены высокой концентрацией местного анестетика в крови в результате случайного внутрисосудистого введения препарата, передозировки или необычно быстрой абсорбции из области высокой васкуляризации (см. раздел «Особые указания»).

Симптомы токсичности со стороны ЦНС схожи для всех местных анестетиков амидного типа, в то время как проявления со стороны сердечно-сосудистой системы различаются в большей степени при применении различных препаратов. 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.

Проявления токсичности со стороны ЦНС развиваются постепенно в виде признаков и симптомов нарушения функции ЦНС, тяжесть которых нарастает. Начальными проявлениями токсичности обычно являются головокружение, периоральная парестезия, онемение языка, гиперакузия, 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. Вследствие повышенной мышечной активности и нарушения нормального процесса дыхания вскоре после начала судорог появляются гипоксия и гиперкапния. В тяжелых случаях может развиваться 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.

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 часто связаны с нарушением внутрисердечной проводимости и функции миокарда, что приводит к уменьшению сердечного выброса, артериальной гипотензии, атриовентрикулярной блокаде, брадикардии и, в ряде случаев, к желудочковой аритмии, в том числе, к желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и остановке сердца. Этим симптомам обычно предшествуют проявления тяжелой токсичности со стороны ЦНС, например, судороги, однако в редких случаях остановка сердца возникала без предшествующих симптомов со стороны ЦНС. При очень быстром внутривенном болюсном введении в коронарных артериях может достигаться высокая концентрация бупивакаина, и токсические эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы могут возникать без предшествующих симптомов со стороны ЦНС или предшествовать этим симптомам. В таких случаях угнетение миокарда может быть первым симптомом токсичности.

Особое внимание нужно обращать на выявление ранних признаков системной токсичности у детей, так как у них обширные блокады часто выполняются на фоне общей анестезии.

Лечение

В случае полного спинального блока следует обеспечить адекватную вентиляцию (обеспечить проходимость дыхательных путей, подачу кислорода, при необходимости – интубацию и искусственную вентиляцию легких). При артериальной гипотензии/брадикардии вводят вазопрессоры, предпочтительно с положительным инотропным эффектом.

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 диазелама, 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 потребуется, норадреналин (первоначально в дозе 0,05 мкг/кг/мин., и, если потребуется, увеличивать дозу на 0,05 мкг/кг/мин. каждые 10 минут), руководствуясь данными мониторинга гемодинамических параметров в более тяжелых случаях. Также можно применить эфедрин. При остановке кровообращения могут потребоваться длительные (несколько часов) реанимационные мероприятия. Во всех случаях необходимо корректировать ацидоз. При лечении острой токсичности у детей следует учитывать их возраст и массу тела при выборе доз препаратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия

Бупивакаин должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или антиаритмические препараты Ib класса, из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта.

Совместное применение бупивакаина с местными анестетиками и антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодароном) не изучалось в исследованиях лекарственного взаимодействия, однако рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

При выполнении регионарной и местной анестезии, за исключением наиболее простых блокад, оборудование для проведения реанимационных

мероприятий должно быть доступно для немедленного использования. При выполнении обширных блокад перед введением местного анестетика необходимо установить внутривенный катетер.

Были отмечены случаи остановки сердца или смерти во время применения бупивакаина для эпидуральной анестезии или периферической блокады. В некоторых случаях реанимация была затруднена или невозможна, несмотря на правильное ее проведение.

Проведение блокады периферических нервов связано с введением большого объема местного анестетика в области высокой васкуляризации, часто – близко к крупным сосудам. В таких случаях увеличивается риск случайного внутрисосудистого введения местного анестетика и/или системной абсорбции препарата, что, в свою очередь, может привести к повышению плазменной концентрации. Как и все остальные местные анестетики, при высокой концентрации в крови бупивакаин может оказывать токсические эффекты на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Это относится, в особенности, к случайному внутрисосудистому введению или введению в области высокой васкуляризации.

Определенные виды блокад могут быть связаны с серьезными неблагоприятными реакциями, например:

- Эпидуральная анестезия может сопровождаться угнетением сердечно-сосудистой системы, особенно на фоне гиповолемии. Поэтому следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции сердечно-сосудистой системы.
- В редких случаях при ретробульбарном введении возможно проникновение препарата в краниальное субарахноидальное пространство, при этом возникает временная слепота, сердечно-сосудистый коллапс, апноэ и судороги. Эти симптомы требуют незамедлительного лечения.

- При ретробульбарном и перibuльбарном введении местных анестетиков существует небольшой риск возникновения стойкого нарушения функции глазных мышц. Основными причинами являются травма и/или местное токсическое действие введенного препарата на мышцы и/или нервы.
- Случайное внутрисосудистое введение местных анестетиков в области головы и шеи даже в низких дозах может вызывать симптомы токсичности со стороны ЦНС.
- Парацервикальная блокада иногда приводит к брадикардии/тахикардии у плода, поэтому следует тщательно мониторировать сердечный ритм у плода.

Тяжесть подобных тканевых реакций зависит от степени повреждения, концентрации местного анестетика и длительности экспозиции ткани к местному анестетику. Поэтому следует использовать наименьшую эффективную дозу препарата.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с атриовентрикулярной блокадой II или III стадии, поскольку местные анестетики могут снижать проводимость миокарда. Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени или почек тяжелой степени, пожилых или ослабленных пациентов.

Пациенты, получающие антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), должны находиться под тщательным наблюдением с контролем ЭКГ с учетом риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы из-за возможного аддитивного эффекта.

При эпидуральной анестезии могут отмечаться артериальная гипотензия и брадикардия. Снизить вероятность этих осложнений можно путем предварительного введения кристаллоидных или коллоидных растворов. В случае артериальной гипотензии следует проводить терапию немедленно,

например, внутривенно ввести эфедрин в дозе 5-10 мг, при необходимости введение можно повторить.

Были отмечены случаи хондролиза при послеоперационной продленной внутрисуставной инфузии местных анестетиков. В большинстве описанных случаев проводилась инфузия в плечевой сустав. Причинно-следственная связь с использованием анестетиков не установлена из-за наличия нескольких предрасполагающих факторов. Бупивакаин не одобрен для продленной внутрисуставной инфузии.

Влияние на способность управлять автотранспортом и/или работать с механизмами

В зависимости от дозы и способа введения, бупивакаин может оказывать транзиторное влияние на двигательную функцию и координацию.

Форма выпуска

Раствор для инъекций 5 мг/мл.

По 4 мл или 10 мл препарата в ампулы нейтрального стекла с кольцом или точкой разлома. На каждую ампулу наносится этикетка из бумаги этикеточной или писчей или этикетки из бумаги самоклеящейся. По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ без покрытия. Допускается упаковка без контурной ячейковой упаковки. По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки, или по 5 или 10 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Б-ФАРМ», Россия

Юридический адрес: 143026, Россия, Московская область, Одинцовский район, р. п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, стр. 2А.

Почтовый адрес: 143026, Россия, Московская область, Одинцовский район, р. п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, д. 2, а/я 80/1039.

Тел.: +7 (499) 145-59-99, тел. Горячей линии: +7 (926) 601-20-45.

e-mail: inbox@b-pharm.ru

Производитель

ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия

Юридический адрес: 108819, г. Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1.

Адрес места производства лекарственного препарата:

г. Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита.

Генеральный директор

ООО «Б-ФАРМ»



П.С. Кульчицкий

Прошито, пронумеровано и скреплено
печатью _____ 45
(ООО «Б-ФАРМ») листа(ов)
Генеральный директор
ООО «Б-ФАРМ» _____
Кульчицкий П.С.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛН-005950-021219
СОГЛАСОВАНО

