

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
БУПІВАКАЇН-ЗН
(BUPIVACAINE-ZN)

Склад:

діюча речовина: bupivacaine;

1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду у 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.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби для місцевої анестезії. Аміди.

Код АТХ N01B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Бупівакаїн-ЗН 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 міокарду.

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 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 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, наступне напіввиведення — 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 плазмовий 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 α_1 -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 RPX, причому обидва ці шляхи є опосередковані цитохромом P450 3A4. 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 плазмозна концентрація є нижчою у плода, який має нижчий ступінь зв'язування з білками плазми крові.

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 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 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.

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, таких як антиаритмічні засоби класу IB, оскільки їхні 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.

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, для проведення реанімаційних заходів. Потрібно встановити внутрішньовенні катетери ще до початку застосування місцевого анестетика у разі проведення великих блоkad.

Повідомлялося про зупинку серця та смерть при застосуванні бупівакаїну для епідуральної анестезії або блокади периферичних нервів. Іноді реанімація була ускладнена або неможлива, незважаючи на адекватну терапію.

Пацієнти, які застосовують антиаритмічні засоби III класу (наприклад, аміодарон), повинні перебувати під ретельним наглядом персоналу; потрібно проводити контроль роботи серця допомогою ЕКГ через можливі серцеві ускладнення.

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 спричинити до високих концентрацій у плазмі.

Як і всі місцеві анестетики, бупівакаїн у високих дозах може спричинити гострі токсичні ефекти з боку центральної нервової та серцево-судинної систем. Це особливо стосується випадкового внутрішньосудинного введення або ін'єкцій у сильно васкуляризовані ділянки.

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

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

- в поодиноких випадках ретробульбарні ін'єкції можуть досягти черепного субарахноїдального простору та спричинити, наприклад, тимчасову сліпоту, серцево-судинну недостатність, апное та судороги. Ці симптоми слід негайно лікувати;
- ретро- та навколобульбарні ін'єкції місцевих анестетиків спричиняють певний ризик розвитку стійкої дисфункції очних м'язів;
- у постреєстраційний період повідомлялося про випадки хондролізу у пацієнтів, які отримували тривалі внутрішньосуглобові інфузії місцевих анестетиків після хірургічних втручань. Здебільшого хондроліз вражав плечовий суглоб. З огляду на численні етіологічні фактори та суперечливість інформації в науковій літературі стосовно механізму дії, причинно-наслідковий зв'язок не був встановлений. Тривалі внутрішньосуглобові інфузії не є схваленим показанням для застосування препарату.

Основними причинами є травматичне ураження нервів та/або місцеві токсичні ефекти на м'язи та нерви внаслідок введення місцевого анестетика. Ступінь таких ускладнень залежить від ступеня травми, концентрації місцевого анестетика та його експозиції. З цієї причини слід обирати найнижчу ефективну дозу.

Випадкове інтраваскулярне введення в ділянці шиї та голови може викликати церебральні симптоми навіть при низьких дозах.

Слід дотримуватися обережності при наявності у пацієнтів AV – блокади II та III ступеня, оскільки місцеві анестетики можуть знизити провідність міокарда. Пацієнти літнього віку, пацієнти з тяжкими захворюваннями печінки та тяжким порушенням функції нирок і пацієнти, загальний стан яких поганий, також потребують особливої уваги.

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. Дітям ефедрин вводять у дозі, що відповідає віку та масі тіла.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Бупівакаїн повинен вводити лікар, який має досвід проведення регіонарної анестезії, або введення препарату слід здійснювати під його наглядом. Необхідно застосовувати найменші дози, що дають можливість досягти достатнього ступеня анестезії.

Важливо дотримуватися особливої обережності для запобігання випадковим внутрішньосудинним ін'єкціям. Рекомендовано проводити аспіраційну пробу перед введенням загальної дози, а також під час введення загальної дози. При епідуральному введенні високих доз слід ввести тестову дозу 3–5 мл бупівакаїну з адреналіном, оскільки випадкова внутрішньосудинна ін'єкція може спричинити, наприклад, короткочасне підвищення частоти серцебиття, а випадкова інтратекальна ін'єкція може спричинити спінальну блокаду. Протягом 5 хвилин після введення тестової дози слід підтримувати вербальний контакт з пацієнтом та проводити періодичні перевірки частоти серцебиття. Крім того, необхідно, провести аспірацію перед введенням загальної дози, яку слід вводити повільно, зі швидкістю 25–50 мг/хв, поетапно, підтримуючи постійний вербальний контакт з пацієнтом. При виникненні симптомів інтоксикації введення препарату слід негайно припинити.

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

Для *інфільтраційної анестезії* слід вводити бупівакаїну гідрохлориду 25–150 мг.

Для *міжреберної блокади* слід вводити по 10–15 мг на один нерв до загальної кількості 10 нервів.

Для *блокад великих нервів* (наприклад, епідуральної, сакральної та анестезії плечового сплетіння) слід вводити 75–150 мг.

Для *акушерської анестезії* (наприклад, епідуральної анестезії та каудальної анестезії при піхвових пологах або вакуум-екстракції) слід вводити 30–50 мг бупівакаїну гідрохлориду. Наведені дози є початковими, їх введення за потреби можна повторювати кожні дві-три години.

Для *епідуральної блокади* (при проведенні кесаревого розтину) слід вводити 75–150 мг бупівакаїну.

У разі застосування комбінації з опіоїдними препаратами дозу бупівакаїну слід знизити.

Під час проведення інфузії потрібно регулярно контролювати артеріальний тиск, частоту серцебиття та спостерігати за станом пацієнта щодо можливих симптомів інтоксикації. 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 годин.

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

Діти.

Дітям при вказаних показаннях не застосовується.

Передозування.

Симптоми: системні токсичні реакції, головним чином, виявляються у центральній нервовій системі та у серцево-судинній системі. Такі реакції можуть бути спричинені високою концентрацією місцевого анестетика в крові при випадковому внутрішньосудинному введенні, передозуванням або особливо швидкою абсорбцією з сильною циркуляцією крові.

Симптоми з боку ЦНС схожі для всіх місцевих анестетиків групи амідів, а симптоми з боку серцево-судинної системи більшою мірою залежать від властивостей лікарського засобу, який був введений.

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 із збільшенням тяжкості симптомів та реакцій. Перші симптоми зазвичай проявляються як легке запаморочення, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, загострення слуху, шум у вухах і погіршення зору. Більш серйозні порушення проявляються у вигляді артикуляції судомних рухів або тремору, які з'являються перед генералізованими судомами. Ці ознаки не слід змішувати з невротичною поведінкою. Надалі може спостерігатися втрата свідомості та великий епілептичний напад, які можуть тривати від хвилини до декількох хвилин. Після судом швидко настає гіпоксія та гіперкапінія через посилену роботу м'язів та недостатній газообмін в легенях. У тяжких випадках можливе апное. Ацидоз посилюють токсичні ефекти місцевих анестетиків. Зменшення ступеня токсичності реакції залежить від швидкості виділення лікарського засобу з ЦНС, а також від його метаболізму. 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 ЦНС, які, однак, можуть маскуватися загальною анестезією або глибокою седацією, що досягається такими препаратами, як бензодіазепіни або барбітурати. Як наслідок високих системних концентрацій місцевих анестетиків можуть розвинути зниження артеріального тиску, брадикардія, аритмія та навіть зупинка серця. Серцево-судинні токсичні ефекти часто пов'язані з пригніченням системи провідності серця та міокарду, що призводить до зменшення серцевого викиду, гіпотензії, AV - блокад, брадикардії та іноді – вентрикулярним аритміям, включаючи вентрикулярну тахікардію, вентрикулярну фібриляцію та зупинку серця. Цим станам часто передують ознаки тяжкої токсичності з боку ЦНС, наприклад, у формі конвульсій, проте в рідких випадках зупинка серця наставала без попередніх ефектів з боку ЦНС. Після дуже швидкої внутрішньовенної ін'єкції в коронарних сосудах 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 міокарду може розвинутиися навіть, як перший симптом інтоксикації.

Лікування.

У випадку тотальної спінальної блокади слід забезпечити достатню вентиляцію легенів (прохідність дихальних шляхів пацієнта, забезпечення киснем (оксигенацію), інтубацію та штучну вентиляцію легенів (ШВЛ), якщо це необхідно). У випадку артеріальної гіпотензії/брадикардії слід ввести вазопресорний засіб з інотропним ефектом.

При виникненні ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків необхідно негайно припинити. Лікування потрібно спрямувати на підтримання належної вентиляції легенів, оксигенації та кровообігу. За потреби слід проводити штучну вентиляцію легенів. Якщо судоми спонтанно не припиняються протягом 15–20 секунд, внутрішньовенно вводять 1–3 мг/кг тіопенталу натрію, щоб полегшити 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 сприятливі умови для забезпечення вентиляції легенів пацієнта та оксигенації, проте потребує досвіду проведення трахеальної інтубації та ШВЛ. У разі брадикардії вводять атропін.

При пригніченні кровообігу проводять внутрішньовенні вливання, вводять добутамін та, якщо необхідно, норадреналін (спочатку 5 мкг/кг/хв, при необхідності збільшуючи на 0,05 мг/кг/хв кожні 10 хв) з моніторингом гемодинаміки у більш складних випадках. Також можливе пробне введення ефедрину.

У разі зупинки кровообігу слід негайно розпочати пневмокардіальні реанімаційні заходи.

Важливо підтримувати належну оксигенацію дихання та кровообіг одночасно з корекцією ацидозу.

При зупинці серця можуть бути необхідні тривалі реанімаційні заходи.

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 (зокрема ушкодження нервів).

Неврологічні ушкодження є рідкісними, але добре відомими наслідками регіонарної, особливо епідуральної та спінальної анестезії.

Дуже поширені ($\geq 1/10$)	З боку шлунково-кишкового тракту: нудота Серцево-судинні порушення: артеріальна гіпотензія
Поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Серцево-судинні порушення: брадикардія, артеріальна гіпертензія З боку центральної нервової системи: парестезія, запаморочення З боку шлунково-кишкового тракту: блювання З боку сечостатевої системи: затримка сечі

Непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	<i>З боку центральної нервової системи:</i> симптоми токсичності з боку ЦНС (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, легке запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія)
Рідкі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	<i>З боку імунної системи:</i> алергічні реакції, в найтяжчих випадках — анафілактичний шок <i>З боку центральної нервової системи:</i> невропатія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, парез та параплегія <i>З боку органів зору:</i> двоїння в очах <i>Серцево-судинні порушення:</i> зупинка серця, серцеві аритмії <i>З боку дихальної системи:</i> пригнічення дихання

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

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

Упаковка.

По 5 мл в ампулі; по 10 ампул у коробці з картону;

по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері; по 2 блістери у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження.

Україна, 61002, Харківська обл., місто Харків, вулиця Куликівська, будинок 41.