

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**БУПІВАКАЇН ГРІНДЕКС**  
**(BUPIVACAINE GRINDEKS)**

**Склад:**

*діюча речовина:* bupivacaine;

1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду 5 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид; 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої / 0,1 М розчин натрію гідроксиду до рН 4,0–6,5; вода для ін'єкцій до 1 мл.

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

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

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для місцевої анестезії. Амідні.

Код АТХ N01B B01.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Бупівакаїн є місцевим анестетиком амідного типу тривалої дії. Анестезуючий ефект настає швидко (протягом 5–10 хв). Оборотно блокує проведення імпульсів по нервовому волокну за рахунок впливу на натрієві канали, чинить гіпотензивну дію, уповільнює частоту серцевих скорочень. Побічні ефекти також можуть спостерігатися на збуджувальних мембранах мозку та міокарда. Настання і тривалість місцевої анестезії залежать від місця введення лікарського засобу.

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. При застосуванні високих доз досягається хірургічна анестезія, тоді як низькі дози призводять до сенсорної блокади (аналгезії), що супроводжується менш вираженою моторною блокадою. Тому бупівакаїн також може бути придатним для тривалого знеболення (наприклад, під час пологів або в післяопераційний період).

*Фармакокінетика.*

Концентрація бупівакаїну в плазмі залежить від дози, способу введення і кількості кровоносних судин у місці ін'єкції.

Міжреберні блокади призводять до найвищих концентрацій у плазмі (4 мг/л після введення дози 400 мг) через швидку абсорбцію, тоді як підшкірні ін'єкції в ділянку живота призводять до найнижчих концентрацій у плазмі. У дітей швидка абсорбція та високі концентрації у плазмі спостерігаються при каудальній блокаді (приблизно 1,0–1,5 мг/л після введення дози 3 мг/кг).

Після епідурального введення час досягнення максимальної концентрації в крові ( $t_{max}$ ) становить 20–21 хв. Період напіввиведення бупівакаїну після загального і двофазного всмоктування з епідурального простору становить відповідно 7 хв і 6 год. Повільна фаза всмоктування є чинником, який обмежує швидкість виведення бупівакаїну.

Загальний кліренс із плазми після ін'єкції становить 580 мл/хв, об'єм розподілу – 73 л, період напіввиведення – 2,7 год, коефіцієнт печінкової екстракції – 0,4. Кліренс бупівакаїну відбувається за рахунок метаболізму в печінці і залежить від печінкового кровообігу й активності печінкових ферментів.

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

Зв'язування з білками плазми становить 96 %, зв'язування відбувається переважно з  $\alpha_1$ -глікопротеїном. Після значного хірургічного втручання рівень цього білка може підвищитися та дати більшу загальну плазмову концентрацію бупівакаїну. Проте

концентрація незв'язаного бупівакаїну залишається незміненою. Це пояснює добру переносимість плазмових концентрацій, які перевищують токсичні рівні.

Бупівакаїн метаболізується в печінці шляхом гідроксилування до 4-гідроксибупівакаїну і шляхом N-деалкілування до 2,6-піпеколоксилідину (РРХ), медіатором обох процесів є цитохром Р450 3А4. Таким чином, кліренс залежить від печінкової перфузії та активності метаболізуючого ферменту.

Виводиться головним чином нирками, тільки 5–6 % бупівакаїну виводиться в незміненому вигляді з сечею.

Бупівакаїн проникає крізь плацентарний бар'єр. Зв'язування з білками плазми в організмі плода нижче, ніж в організмі матері, концентрація незв'язаної фракції в організмі плода і матері однакова. Виділяється у грудне молоко.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Інфільтраційна анестезія, якщо необхідно досягти звичайної тривалості ефекту, наприклад, для усунення післяопераційного болю;
- тривала провідникова анестезія або епідуральна анестезія, якщо протипоказане додавання адреналіну або небажане застосування сильнодіючих міорелаксантів; анестезія в акушерстві.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до будь-яких складових препарату або до місцевих анестетиків групи амідів;
- внутрішньовенна регіонарна анестезія (блокада Бієра), тому що випадкове проникнення бупівакаїну в кровоносне русло може спричинити розвиток гострих системних токсичних реакцій;
- епідуральна анестезія у пацієнтів з вираженою артеріальною гіпотензією, наприклад, у випадку кардіогенного або гіповолемічного шоку;
- парацервікальна блокада у період пологів;
- підвищений внутрішньочеревний тиск.

Епідуральна анестезія незалежно від застосовуваного місцевого анестетика має свої протипоказання, які включають: захворювання нервової системи в активній стадії (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 люмбальної пункції; порушення згортання крові або проходження курсу лікування антикоагулянтами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Оскільки системні токсичні ефекти є адитивними, бупівакаїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інші місцеві анестетики або препарати, які за структурою подібні до місцевих анестетиків амідного типу, наприклад певні антиаритмічні препарати, такі як лідокаїн та мексилетин. Специфічні дослідження взаємодій між бупівакаїном та антиаритмічними лікарськими засобами класу III (наприклад аміодароном) не проводилися, проте у даному випадку рекомендується дотримуватися обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування з інгібіторами MAO (прокарбазин, селегілін) підвищує ризик надмірного зниження артеріального тиску. Місцеві анестетики підсилюють ефект лікарських засобів з пригнічувальною дією до ЦНС, а також підвищують ризик розвитку кровотеч у разі одночасного призначення антикоагулянтів. При обробці місця ін'єкції бупівакаїну дезінфікуючими розчинами, що містять важкі метали, підвищується ризик розвитку місцевої реакції у вигляді болючості та набряку. Поєднання із загальною інгаляційною анестезією галотаном збільшує ризик розвитку кардіотоксичності бупівакаїну. Бупівакаїн підсилює і подовжує ефект міорелаксуючих лікарських засобів, проявляє антагонізм із

антиміастенічними лікарськими засобами щодо дії на скелетну мускулатуру, особливо при застосуванні у високих дозах, що потребує додаткової корекції лікування міастенії. Інгібітори холінестерази знижують метаболізм місцевоанестезуючих лікарських засобів.

### **Особливості застосування.**

Існують повідомлення про випадки зупинки серця під час застосування бупівакаїну для епідуральної анестезії або блокади периферичних нервів. У деяких випадках реанімація була ускладненою і виникла потреба у проведенні тривалих реанімаційних заходів до досягнення позитивної відповіді з боку пацієнта. Однак у деяких випадках реанімація виявилася неможливою, незважаючи на очевидно адекватну підготовку та належну терапію.

Як і всі місцеві анестетики, бупівакаїн у випадках, коли застосування препарату з метою проведення місцевої анестезії призводить до утворення високих концентрацій препарату в крові, може спричинити розвиток гострих токсичних ефектів з боку центральної нервової та серцево-судинної систем. Це, зокрема, стосується випадків, що розвиваються після випадкового внутрішньосудинного введення препарату або введення препарату в сильно васкуляризовані ділянки. Випадки шлуночкової аритмії, фібриляції шлуночків, раптової серцево-судинної недостатності та смерті були зареєстровані в зв'язку з високими системними концентраціями бупівакаїну.

Відповідне реанімаційне обладнання повинно бути доступним щоразу, коли проводиться місцева або загальна анестезія. Відповідальний лікар повинен вжити необхідних застережних заходів, щоб уникнути внутрішньосудинного введення препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Перш ніж розпочати проведення будь-якої блокадної анестезії, необхідно забезпечити доступ для внутрішньовенного введення лікарських засобів з метою проведення реанімаційних заходів. Лікарі повинні отримати відповідний та достатній рівень підготовки для проведення процедури та повинні бути ознайомлені з діагностикою та лікуванням побічних ефектів, системної токсичності або інших ускладнень (див. розділи «Передозування» і «Побічні реакції»).

Блокади великих периферичних нервів можуть вимагати застосування великих об'ємів місцевого анестетика на сильно васкуляризованих ділянках, часто поблизу великих судин, де існує підвищений ризик внутрішньосудинного введення та/або системної абсорбції. Це може призвести до утворення високих концентрацій препарату в плазмі крові.

Передозування або випадкове внутрішньовенне введення препарату може призвести до розвитку токсичних реакцій.

Через повільне накопичення бупівакаїну гідрохлориду введення повторних доз може призвести до значного збільшення рівнів препарату в крові з кожною повторною дозою. Толерантність змінюється залежно від стану пацієнта.

Хоча регіонарна анестезія часто є оптимальним методом проведення анестезії, деякі пацієнти для того, щоб знизити ризик розвитку небезпечних побічних ефектів, потребують особливої уваги:

- пацієнти літнього віку і пацієнти з ослабленим загальним станом здоров'я потребують зменшення дози препарату відповідно до їх фізичного стану;
- пацієнти з частковою або повною блокадою серця (місцеві анестетики можуть пригнічувати провідність міокарда);
- пацієнти з прогресуючим захворюванням печінки або тяжкою нирковою дисфункцією;
- пацієнтки на пізніх стадіях вагітності;
- пацієнти, які приймають антиаритмічні засоби III класу (наприклад аміодарон), повинні перебувати під ретельним наглядом медичного персоналу; необхідно проводити ЕКГ-контроль, оскільки кардіологічні ефекти препаратів можуть бути адитивними.

Пацієнти з алергічною реакцією на місцеві анестетики ефірного типу (прокаїн, тетракаїн, бензокаїн і т.д.) не продемонстрували перехресної чутливості до препаратів амідного типу, таких як бупівакаїн.

Деякі процедури, пов'язані з місцевою анестезією, можуть призводити до розвитку серйозних небажаних реакцій незалежно від типу застосованого місцевого анестетика.

- Місцеві анестетики для епідуральної анестезії потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеною серцево-судинною функцією, оскільки такі пацієнти мають менше можливостей компенсувати функціональні зміни, пов'язані з подовженням AV-провідності, що було викликано дією цих лікарських засобів.
- Фізіологічні ефекти, що розвиваються у результаті проведення центральної невралгійної блокади, більш виражені при артеріальній гіпотензії. Під час проведення епідуральної анестезії у пацієнтів з гіповолемією будь-якого походження може розвинутися раптова і тяжка артеріальна гіпотензія. Тому пацієнтам з нелікованою гіповолемією або значним порушенням венозного відтоку слід уникати проведення епідуральної анестезії або застосовувати з обережністю.
- У дуже рідких випадках ретробульбарні ін'єкції можуть досягати черепного субарахноїдального простору та спричинити появу тимчасової сліпоти, серцево-судинної недостатності, апное та судом і т.д.
- Ретро- та навколобульбарні ін'єкції місцевих анестетиків можуть становити певний ризик розвитку стійкої дисфункції очних м'язів. Основними причинами є травматичне ураження нервів та/або місцевий токсичний вплив введеного місцевого анестетика на м'язи та нерви. Тяжкість таких тканинних реакцій залежить від ступеня травми, концентрації місцевого анестетика і тривалості впливу місцевого анестетика на тканини. З цієї причини, як і у разі будь-яких ін'єкцій місцевих анестетиків, слід застосовувати найменшу ефективну дозу в найнижчій ефективній концентрації.
- Судинозвужуючі лікарські засоби можуть посилювати реакції тканин і повинні застосовуватися тільки тоді, коли це показано.
- Ненавмисне внутрішньоартеріальне введення низьких доз місцевих анестетиків в ділянку голови та шиї, включаючи ретробульбарні, стоматологічні блокади та блокаду зірчастого вузла, можуть призвести до розвитку системної токсичності.
- Парацервікальна блокада може чинити більший негативний вплив на плід, ніж інші види блокадної анестезії, яка застосовується в акушерстві. Через системну токсичність бупівакаїну особливої обережності слід дотримуватися при застосуванні бупівакаїну для парацервікальної блокади.
- Після виходу препарату на ринок з'явилися повідомлення про випадки хондролізу в пацієнтів, які у післяопераційний період отримували тривалі внутрішньосуглобові інфузії місцевих анестетиків. У більшості випадків повідомлялося про розвиток хондролізу із залученням плечового суглоба.

Через наявність певної кількості сприяючих причин и суперечливих наукових даних про механізм дії причинно-наслідковий зв'язок встановлений не був. Тривала внутрішньосуглобова інфузія не є затвердженим способом застосування препарату Бупівакаїн Гріндекс.

Проведення епідуральної анестезії будь-яким місцевим анестетиком може призвести до розвитку артеріальної гіпотензії та брадикардії, появу яких слід передбачати та проводити відповідні запобіжні заходи, що можуть включати попереднє введення в систему кровообігу кристалоїдного або колоїдного розчину. У разі розвитку артеріальної гіпотензії слід внутрішньовенно ввести судинозвужуючий препарат, такий як ефедрин у дозі 10–15 мг. Тяжка артеріальна гіпотензія може виникнути в результаті гіповолемії, що є внаслідком кровотечі або зневоднення, або аорто-порожнистої оклюзії у пацієнтів з масивним асцитом, великими пухлинами черевної порожнини або на пізніх термінах вагітності. Значної артеріальної гіпотензії слід уникати пацієнтам із серцевою декомпенсацією.

Під час проведення епідуральної анестезії у пацієнтів з гіповолемією, що виникла з будь-якої причини, може розвинутися раптова і тяжка артеріальна гіпотензія.

Епідуральна анестезія може викликати параліч міжреберних м'язів, а пацієнти з плевральним випотом можуть страждати від дихальної недостатності. Сепсис може збільшити ризик утворення інтраспінального абсцесу в післяопераційний період.

При введенні бупівакаїну шляхом внутрішньосуглобової ін'єкції рекомендується бути обережними у разі підозри на нещодавню обширну внутрішньосуглобову травму або за наявності обширних відкритих поверхонь в суглобі, утворених під час хірургічних

процедур, що може прискорити абсорбцію та призвести до появи підвищеної концентрації в плазмі крові.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Доказів несприятливого впливу на перебіг вагітності немає, бупівакаїн не слід застосовувати на ранніх термінах вагітності, крім випадків, коли вважається, що користь перевищує ризику.

У разі проведення парацервікальної блокади існує підвищений ризик виникнення у плода побічних реакцій (таких як брадикардія) внаслідок застосування місцевих анестетиків. Такі ефекти можуть бути обумовлені високими концентраціями анестетика, що діють на плід (див. 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.

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

Бупівакаїн має мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Крім прямого впливу анестетиків, місцеві анестетики можуть чинити дуже незначний вплив на психічні функції та координацію рухів навіть при відсутності явного токсичного впливу на ЦНС, а також можуть призводити до тимчасового погіршення рухової активності та уважності.

***Спосіб застосування та дози.***

Досвід лікарів та дані про фізичний стан пацієнта є важливими факторами при розрахунку необхідної дози препарату. Слід застосовувати найнижчі, необхідні для проведення адекватної анестезії, дози препарату. На початку та під час проведення анестезії були випадки індивідуальної мінливості.

Важливо дотримуватися особливої обережності, включаючи ретельну аспірацію, для запобігання випадковим внутрішньосудинним ін'єкціям. При епідуральній анестезії слід ввести тестову дозу 3–5 мл препарату Бупівакаїн Гріндекс з адреналіном, оскільки внутрішньосудинна ін'єкція адреналіну швидко призводить до прискорення серцебиття. Протягом 5 хв після введення тестової дози слід підтримувати вербальний контакт з пацієнтом та проводити періодичні перевірки частоти серцебиття. Крім того, аспіраційну пробу рекомендується провести до та повторити при введенні загальної дози препарату, слід вводити повільно або окремими дозами, зі швидкістю 25–50 мг/хв, одночасно уважно спостерігаючи за життєво важливими функціями пацієнта та підтримуючи з ним вербальний контакт. Випадкову внутрішньосудинну ін'єкцію можна визначити за тимчасовим підвищенням частоти серцевих скорочень, а випадкову інтракальну ін'єкцію – за ознаками спінального блоку. При виникненні симптомів інтоксикації введення препарату слід негайно припинити.

Дозування слід коригувати залежно від ступеня блокади та загального стану пацієнта.

У таблиці 1 представлено рекомендації щодо дозування препарату для дорослих середнього віку при застосуванні найбільш часто використовуваних методів проведення блокади. Цифри відображають очікуваний діапазон середніх допустимих доз препарату. Стандартні навчальні посібники повинні бути взяті до уваги в разі наявності факторів, що впливають на окремо взяті методики проведення блокади, і для забезпечення індивідуальних вимог пацієнтів.

Зверніть увагу! В разі проведення тривалих блокад як шляхом безперервної інфузії, так і шляхом повторного болюсного введення до уваги слід взяти ризику досягнення токсичної концентрації препарату в плазмі крові або ризику місцевого пошкодження нервів.

Таблиця 1. Рекомендації щодо дозування препарату для дорослих

Шлях введення	Концентрація, мг/мл	Об'єм, мл	Доза, мг	Початок дії, хв.	Тривалість ефекту, години
<b>АНЕСТЕЗІЯ ПРИ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ</b>					
<b>Люмбальне епідуральне введення препарату<sup>1)</sup></b>					
Хірургічне втручання	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
<b>Люмбальне епідуральне введення препарату<sup>1)</sup></b>					
Кесарів розтин	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
<b>Торакальне епідуральне введення препарату<sup>1)</sup></b>					
Хірургічне втручання	5,0	5–10	25–50	10–15	2–3
<b>Каудальна епідуральна блокада<sup>1)</sup></b>					
	5,0	20–30	100–150	15–30	2–3
<b>Блокада великих нервів<sup>2)</sup></b>					
(наприклад плечового сплетіння, стегнового, сідничного нервів)	5,0	10–35	50–175	15–30	4–8
<b>Місцева анестезія</b>					
(наприклад блокади та інфільтрація невеликих нервів)	5,0	≤ 30	≤ 150	1–10	3–8

<sup>1)</sup> Доза включає в себе досліджувану дозу.

<sup>2)</sup> Дозу для блокади великих нервів слід коригувати залежно від місця введення препарату та стану пацієнта. При міждрабинчастій блокаді та блокадах надключичного плечового нервового сплетіння можливе підвищення частоти серйозних небажаних реакцій незалежно від типу застосованого місцевого анестетика; див. також розділ «Особливості застосування». Загалом, для анестезії при хірургічному втручанні (наприклад, для епідурального введення) вимагається застосування більш високих доз препарату і в більших концентраціях. Якщо потрібне проведення менш інтенсивної блокади (наприклад, для полегшення пологового болю), показано застосування препарату в більш низькій концентрації. Об'єм застосовуваного препарату впливатиме на ступінь поширення анестезії.

У разі застосування комбінації з опіюідними засобами дозу бупівакаїну слід знизити.

Протягом періоду 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.*

При застосуванні бупівакаїну із використанням будь-яких інших технік одному і тому ж пацієнту доза не повинна перевищувати 150 мг протягом 4 годин.

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

Досвід показує, що доза 400 м, яку вводять протягом 24 годин, дорослою людиною середнього віку переноситься добре.

Загальну дозу слід коригувати залежно від віку пацієнта, статури та інших значущих обставин.

*Діти.*

Дітям Бупівакаїн Гріндекс при таких показаннях не застосовуюся.

***Передозування.***

***Симптоми***

Системні токсичні реакції головним чином виявляються у ЦНС та в серцево-судинній системі. Найбільш часто симптоми передозування можуть бути спричинені високою

концентрацією місцевого анестетика в крові при випадковому внутрішньосудинному введенні, передозуванням або особливо швидкою абсорбцією при сильній циркуляції 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 разі передозування системна токсичність проявляється пізніше (через 15–60 хв після ін'єкції) через повільніше збільшення концентрації місцевого анестетика в крові.

#### *Центральна нервова система.*

Токсичний вплив препарату на ЦНС виявляється поступовим розвитком симптомів зі збільшенням тяжкості симптомів та реакцій. Перші симптоми – це легке запаморочення, оніміння навколо рота й 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 можливі втрата свідомості та великий епілептичний напад, які можуть тривати від декількох секунд до декількох хвилин. Після судом швидко настає гіпоксія та гіперкапнія через посилену роботу м'язів та недостатній газообмін в легенях. У тяжких випадках можливе апное. Ацидоз, гіперкаліємія та гіпоксія посилюють та подовжують токсичні ефекти місцевих анестетиків.

Зменшення ступеня токсичної реакції залежить від швидкості виділення лікарського засобу з ЦНС, а також від його метаболізму. Це відбувається швидко, за винятком випадків, коли були введені дуже великі кількості лікарського засобу.

#### *Серцево-судинна система.*

Токсичні реакції з боку серцево-судинної системи можна спостерігати тільки у тяжких випадках передозування лікарського засобу. 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 міокарда, що призводять до зменшення серцевого викиду, гіпотензії, АВ-блокаді, брадикардії та іноді до вентрикулярних аритмій, 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 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 розвинути навіть як перший симптом інтоксикації.

#### Лікування

При виникненні ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків слід негайно припинити.

Лікування пацієнта із ознаками системної токсичності повинно бути направлено на швидке припинення судом. Необхідне підтримання належної вентиляції легень, оксигенації та кровообігу. Завжди слід давати кисень та у разі потреби проводити штучну вентиляцію легень (ШВЛ). Після того, як судоми стають контрольованими та забезпечується адекватна вентиляція легень, як правило, необхідності у призначенні іншого лікування немає.

Якщо судоми не припиняються спонтанно через 15–20 секунд, пацієнту слід ввести внутрішньовенно 1–3 мг/кг тіопентону натрію, щоб покращити вентиляцію легень, 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 легень та оксигенації, проте потребує досвіду проведення трахеальної інтубації та ШВЛ.

Якщо спостерігають небезпечне пригнічення серцево-судинної системи (артеріальна гіпотензія, брадикардія), внутрішньовенно вводять 5–10 мг ефедрину і у разі потреби повторюють введення через 2–3 хв. У разі зупинки кровообігу негайно починають кардіопульмонарну реанімацію.

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

При передозуванні бупівакаїну гемодіаліз неефективний.

Зупинка серця, викликана застосуванням бупівакаїну, може бути стійкою до електричної дефібриляції, тому протягом тривалого періоду часу необхідно активно продовжувати проведення реанімаційних заходів.

Прояви обширної або повної спинномозкової блокади, що призводять до розвитку дихального паралічу та артеріальної гіпотензії під час епідуральної анестезії, слід лікувати шляхом забезпечення і підтримання вільної прохідності дихальних шляхів, а для полегшення або контролю вентиляції легень слід дати кисень.

### **Побічні реакції.**

Випадкове введення препарату в субарахноїдальний простір може призвести до розвитку дуже високого ступеня спінальної анестезії, можливо, з апное і тяжкою артеріальною гіпотензією.

Небажані ефекти, спричинені бупівакаїном, схожі з такими при застосуванні інших місцевих анестетиків тривалої дії та можуть значно відрізнятися 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).

Неврологічні ушкодження є рідкісними, але добре відомими наслідками регіональної і особливо епідуральної та спінальної анестезії. Вони можуть бути пов'язані з декількома причинами, наприклад з прямою травмою спинного мозку або спинномозкових нервів, синдромом ураження передньої спинномозкової артерії, ін'єкцією подразнюючої речовини або ін'єкцією нестерильного розчину. Це може призвести до парестезії або анестезії в локалізованих ділянках, моторної слабкості, втрати контролю над сфінктером і параплегії. Іноді ці явища є довготривалими в часі.

У таблиці 2 приведено побічні реакції, які спостерігалися в клінічних дослідженнях та у період постмаркетингового спостереження застосування бупівакаїну відповідно до системно-органного класу та за частотою. Групи за частотою прояву визначили за такою шкалою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); невідомо (не може бути оцінена за наявними даними). У межах кожної групи за частотою прояву небажані явища відмічені в порядку зменшення їх тяжкості.

Таблиця 2

Клас систем органів	Частота	Небажані реакції
З боку імунної системи	Рідко	Алергічні реакції, анафілактична реакція/ шок (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку нервової системи	Часто	Парестезії, запаморочення.
	Нечасто	Симптоми токсичності ЦНС (судоми, парестезії слизової оболонки рота, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, легке запаморочення, шум у вухах, дизартрія, судорожні рухи м'язів).
	Рідко	Нейропатія, ураження периферичних нервів, арахноїдит, парез та параплегія.
З боку органів зору	Рідко	Диплопія.
Розлади з боку серця	Часто	Брадикардія (див. розділ «Особливості застосування»).
	Рідко	Зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»), серцеві аритмії.

З боку судин	Дуже часто	Артеріальна гіпотензія (див. розділ «Особливості застосування»).
	Часто	Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку дихальної системи, <u>органів грудної клітки та середостіння</u>	Рідко	Пригнічення дихання.
З боку травної системи	Дуже часто	Нудота.
	Часто	Блювання.
З боку нирок та сечовидільної системи	Часто	Затримка сечі.

Після повторних ін'єкцій або довгострокових інфузій бупівакаїну були зареєстровані випадки печінкової дисфункції із оборотним підвищенням рівнів АсАТ (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази та білірубину. Якщо під час лікування бупівакаїном спостерігаються ознаки печінкової дисфункції, застосування препарату слід припинити.

Нижче наведені додаткові небажані явища, про які повідомлялося.

*З боку кістково-м'язової системи та сполученої тканини:* слабкість та млявість м'язів, біль у спині, біль у місці ін'єкції, некроз тканин.

*З боку крові та лімфатичної системи:* інгібування агрегації тромбоцитів.

*З боку метаболізму та харчування:* гіпоглікемія.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати!

Зберігати в недоступному для дітей місці!

**Несумісність.**

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

**Упаковка.**

По 10 мл в ампулі з безбарвного скла гідролітичного класу № 1 з лінією або крапкою розлому та двома маркувальними кільцями синього кольору.

По 5 ампул у чарунковій упаковці з плівки полівінілхлоридної без покриття (піддон).

По 1 чарунковій упаковці (піддону) в пачці з картону.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

*Виробник, який відповідає за випуск серії, включаючи контроль серії/випробування.*

АТ «Гріндекс», Латвія.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

**Заявник.**

АТ «Гріндекс», Латвія.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505  
Ел. пошта: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**БУПИВАКАИН ГРИНДЕКС**  
**(BUPIVACAINE GRINDEKS)**

**Состав:**

*действующее вещество:* bupivacaine;

1 мл раствора содержит бупивакаина гидрохлорида 5 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид; 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной / 0,1 М раствор натрия гидроксида до pH 4,0–6,5; вода для инъекций до 1 мл.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства для местной анестезии. Амиды.

Код АТХ N01B B01.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Бупивакаин является местным анестетиком амидного типа длительного действия. Анестезирующий эффект наступает быстро (на протяжении 5–10 мин). Обратимо блокирует проведение импульсов по нервному волокну за счет влияния на натриевые каналы, оказывает гипотензивное действие, замедляет частоту сердечных сокращений. Побочные эффекты также могут наблюдаться на возбуждающих мембранах мозга и миокарда. Наступление и продолжительность местной анестезии зависят от места введения лекарственного средства.

Наиболее значимым свойством бупивакаина является длительная продолжительность его эффекта. Разница между продолжительностью эффекта бупивакаина в комбинации с адреналином и без него является относительно небольшой.

Бупивакаин особенно подходит для проведения длительной эпидуральной блокады. При применении высоких доз достигается хирургическая анестезия, тогда как низкие дозы приводят к сенсорной блокады (аналгезии), что сопровождается менее выраженной моторной блокадой. Поэтому бупивакаин также может быть пригодным для длительного обезболивания (например, во время родов или в послеоперационный период).

*Фармакокинетика.*

Концентрация бупивакаина в плазме зависит от дозы, способа введения и количества кровеносных сосудов в месте инъекции.

Межреберные блокады приводят к наивысшим концентрациям в плазме (4 мг/л после введения дозы 400 мг) из-за быстрой абсорбции, тогда как подкожные инъекции в область живота приводят к наиболее низким концентрациям в плазме. У детей быстрая абсорбция и высокие концентрации в плазме наблюдаются при каудальной блокаде (приблизительно 1,0–1,5 мг/л после введения дозы 3 мг/кг).

После эпидурального введения время достижения максимальной концентрации в крови ( $t_{max}$ ) составляет 20–21 минуту. Период полувыведения бупивакаина после общего и двухфазного всасывания из эпидурального пространства составляет соответственно 7 мин и 6 ч. Медленная фаза всасывания является фактором, который ограничивает скорость выведения бупивакаина.

Общий клиренс из плазмы после инъекции составляет 580 мл/мин, объем распределения – 73 л, период полувыведения – 2,7 ч, коэффициент печеночной экстракции – 0,4. Клиренс бупивакаина осуществляется за счет метаболизма в печени и зависит от печеночного кровообращения и активности печеночных ферментов.

Период полувыведения у новорожденных до 8 ч дольше, чем у взрослых. У детей старше 3 месяцев период полувыведения такой же, как и у взрослых.

Связывание с белками плазмы составляет 96 %, связывание происходит в основном с  $\alpha_1$ -гликопротеином. После значительного хирургического вмешательства уровень этого белка может повыситься и дать большую общую плазменную концентрацию бупивакаина. Однако концентрация несвязанного бупивакаина остается неизменной. Это объясняет хорошую переносимость плазменных концентраций, которые превышают токсические уровни.

Бупивакаин метаболизируется в печени путём гидроксилирования до 4-гидроксибупивакаина и путем N-деалкилирования до 2,6-пипекоколосилидина (РРХ), медиатором обоих процессов является цитохром Р450 3А4.

Таким образом, клиренс зависит от печеночной перфузии и активности метаболизирующего фермента.

Выводится главным образом почками, только 5–6 % бупивакаина выводится в неизменном виде с мочой.

Бупивакаин проникает через плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы в организме плода ниже, чем в организме матери, концентрация несвязанной фракции в организме плода и матери одинакова. Выделяется в грудное молоко.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

- Инфильтрационная анестезия, если необходимо достичь обычной длительности эффекта, например, для устранения послеоперационной боли;
- длительная проводниковая анестезия или эпидуральная анестезия, если противопоказано добавление адреналина или нежелательно применение сильнодействующих миорелаксантов; анестезия в акушерстве.

#### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к каким-либо составляющим препарата или к местным анестетикам группы амидов;
- внутривенная регионарная анестезия (блокада Биера), потому что случайное проникновение бупивакаина в кровеносное русло может вызвать развитие острых системных токсических реакций;
- эпидуральная анестезия у пациентов с выраженной артериальной гипотензией, например, в случае кардиогенного или гиповолемического шока;
- парацервикальная блокада в период родов;
- повышенное внутрибрюшное давление.

Эпидуральная анестезия независимо от применяемого местного анестетика имеет свои противопоказания, которые включают: заболевания нервной системы в активной стадии (менингит, полиомиелит, внутрочерепное кровоизлияние, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга в результате пернициозной анемии и опухолей головного и спинного мозга); туберкулез позвоночника; гнойная инфекция кожи в месте или рядом с участком проведения люмбальной пункции; нарушение свертываемости крови или прохождение курса лечения антикоагулянтами.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Поскольку системные токсические эффекты являются аддитивными, бупивакаин следует применять с осторожностью пациентам, которые получают другие местные анестетики или препараты, которые по структуре подобны местным анестетикам амидного типа, например определенные антиаритмические препараты, такие как лидокаин и мексилетин. Специфические исследования взаимодействий между бупивакаином и антиаритмическими лекарственными средствами класса III (например амиодароном) не проводились, однако в данном случае рекомендуется соблюдать осторожность (см. раздел «Особенности применения»).

Применение с ингибиторами МАО (прокарбазин, селегилин) повышает риск чрезмерного снижения артериального давления. Местные анестетики усиливают эффект лекарственных средств с угнетающим действием на ЦНС, а также повышают риск развития кровотечений

в случае одновременного применения антикоагулянтов. При обработке места инъекции бупивакаина дезинфицирующими растворами, содержащими тяжелые металлы, повышается риск развития местной реакции в виде болезненности и отека. Сочетание с общей ингаляционной анестезией галотаном увеличивает риск развития кардиотоксичности бупивакаина. Бупивакаин усиливает и удлиняет эффект миорелаксирующих лекарственных средств, проявляет антагонизм с антимиастеническими лекарственными средствами по действию на скелетную мускулатуру, особенно при применении в высоких дозах, что требует дополнительной коррекции лечения миастении. Ингибиторы холинэстеразы снижают метаболизм местноанестезирующих лекарственных средств.

### ***Особенности применения.***

Имеются сообщения о случаях остановки сердца во время применения бупивакаина для эпидуральной анестезии или блокады периферических нервов. В некоторых случаях реанимация была осложненной и требовалось проведение длительных реанимационных мероприятий до достижения положительного ответа со стороны пациента. Тем не менее, в некоторых случаях реанимация оказалась невозможной, несмотря на очевидно адекватную подготовку и надлежащую терапию.

Как и все местные анестетики, бупивакаин в случаях, когда применение препарата с целью проведения местной анестезии приводит к образованию высоких концентраций в крови, может привести к развитию острых токсических эффектов со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Это, в частности, касается случаев, развивающихся после случайного внутрисосудистого введения препарата или введения препарата в сильно васкуляризованные участки. Случаи желудочковой аритмии, фибрилляции желудочков, внезапной сердечно-сосудистой недостаточности и смерти были зарегистрированы в связи с высокими системными концентрациями бупивакаина.

Соответствующее реанимационное оборудование должно быть доступно каждый раз, когда проводится местная или общая анестезия. Ответственный врач должен принять необходимые меры предосторожности, чтобы избежать внутрисосудистого введения препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). Прежде чем приступить к проведению какой-либо блокадной анестезии, необходимо обеспечить доступ для введения лекарственных средств с целью проведения реанимационных мероприятий. Врачи должны получить соответствующий и достаточный уровень подготовки для проведения процедуры и должны быть ознакомлены с диагностикой и лечением побочных эффектов, системной токсичности или других осложнений (см. разделы «Передозировка» и «Побочные реакции»).

Блокады крупных периферических нервов могут потребовать применения больших объемов местного анестетика на сильно васкуляризованных участках, часто вблизи крупных сосудов, где существует повышенный риск внутрисосудистого введения и/или системной абсорбции. Это может привести к образованию высоких концентраций в плазме крови.

Передозировка или случайное введение препарата может привести к развитию токсических реакций.

Из-за медленного накопления бупивакаина гидрохлорида введение повторных доз может привести к значительному увеличению уровней препарата в крови с каждой повторной дозой. Толерантность изменяется в зависимости от состояния пациента.

Хотя регионарная анестезия часто является оптимальным методом проведения анестезии, некоторые пациенты для того, чтобы снизить риск развития опасных побочных эффектов, требуют особого внимания:

- пациенты пожилого возраста и пациенты с ослабленным общим состоянием здоровья нуждаются в уменьшении дозы препарата в соответствии с их физическим состоянием;
- пациенты с частичной или полной блокадой сердца (местные анестетики могут подавлять проводимость миокарда);
- пациенты с прогрессирующим заболеванием печени или тяжелой почечной дисфункцией;
- пациентки на поздних стадиях беременности;

- пациенты, которые принимают антиаритмические средства III класса (например амиодарон), должны находиться под тщательным наблюдением медицинского персонала; необходимо проводить ЭКГ-контроль, поскольку кардиологические эффекты препаратов могут быть аддитивными.

Пациенты с аллергической реакцией на местные анестетики эфирного типа (прокаин, тетракаин, бензокаин и т.д.) не продемонстрировали перекрестной чувствительности к препаратам амидного типа, таким как бупивакаин.

Некоторые процедуры, связанные с местной анестезией, могут приводить к развитию серьезных нежелательных реакций независимо от типа применяемого местного анестетика.

- Местные анестетики для эпидуральной анестезии должны применяться с осторожностью пациентам с нарушенной сердечно-сосудистой функцией, поскольку такие пациенты имеют меньше возможностей компенсировать функциональные изменения, связанные с удлинением АВ-проводимости, что было вызвано действием этих лекарственных средств.
- Физиологические эффекты, развивающиеся в результате проведения центральной невралной блокады, более выражены при артериальной гипотензии. Во время проведения эпидуральной анестезии у пациентов с гиповолемией любого происхождения может развиваться внезапная и тяжелая артериальная гипотензия. Поэтому пациентам с нелечимой гиповолемией или значительным нарушением венозного оттока следует избегать проведения эпидуральной анестезии или применять с осторожностью.
- В очень редких случаях ретробульбарные инъекции могут достигать черепного субарахноидального пространства и вызывать появление временной слепоты, сердечно-сосудистой недостаточности, апноэ и судорог и т.д.
- Ретро- и околобульбарные инъекции местных анестетиков могут представлять определенный риск развития устойчивой дисфункции глазных мышц. Основными причинами являются травматическое поражение нервов и/или местное токсическое влияние введенного местного анестетика на мышцы и нервы. Тяжесть таких тканевых реакций зависит от степени травмы, концентрации местного анестетика и длительности воздействия местного анестетика на ткани. По этой причине, как и при любых инъекциях местных анестетиков, следует применять самую низкую эффективную дозу в самой низкой эффективной концентрации.
- Сосудосуживающие препараты могут усиливать реакции тканей и должны применяться только тогда, когда это показано.
- Неумышленное внутриартериальное введение низких доз местных анестетиков в область головы и шеи, включая ретробульбарные, стоматологические блокады и блокаду звездчатого узла, может привести к развитию системной токсичности.
- Парацервикальная блокада может оказать большее негативное влияние на плод, чем другие виды блокадной анестезии, применяемой в акушерстве. Из-за системной токсичности бупивакаина особую осторожность следует соблюдать при применении бупивакаина для парацервикальной блокады.
- После выхода препарата на рынок появились сообщения о случаях хондролиза у пациентов, которые в послеоперационный период получали длительные внутрисуставные инфузии местных анестетиков. В большинстве случаев сообщалось о развитии хондролиза с привлечением плечевого сустава.

Из-за наличия определенного количества способствующих причин и противоречивых научных данных о механизме действия причинно-следственная связь установлена не была. Длительная внутрисуставная инфузия не является утвержденным способом применения препарата Бупивакаин Гриндекс.

Проведение эпидуральной анестезии любым местным анестетиком может привести к развитию артериальной гипотензии и брадикардии, появление которых следует предусматривать и проводить соответствующие мероприятия, которые могут включать предварительное введение в систему кровообращения кристаллоидного или коллоидного раствора. В случае развития артериальной гипотензии следует внутривенно ввести сосудосуживающий препарат, такой как эфедрин в дозе 10–15 мг. Тяжелая артериальная гипотензия может возникнуть в результате гиповолемии, возникшей вследствие

кровотечения или обезвоживания, или аорто-полой окклюзии у пациентов с массивным асцитом, большими опухолями брюшной полости или на поздних сроках беременности. Значительной артериальной гипотензии следует избегать пациентам с сердечной декомпенсацией.

Во время проведения эпидуральной анестезии у пациентов с гиповолемией, возникшей по любой причине, может развиться внезапная и тяжелая артериальная гипотензия.

Эпидуральная анестезия может вызвать паралич межреберных мышц, пациенты с плевральным выпотом могут страдать от дыхательной недостаточности. Сепсис может увеличить риск образования интраспинального абсцесса в послеоперационный период.

При введении бупивакаина путем внутрисуставной инъекции рекомендуется соблюдать осторожность в случае подозрения на недавнюю обширную внутрисуставную травму или при наличии обширных открытых поверхностей в суставе, образовавшихся во время хирургических процедур, что может ускорить абсорбцию и привести к появлению повышенной концентрации в плазме крови.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Доказательств неблагоприятного влияния на течение беременности у человека нет, бупивакаин не следует применять на ранних сроках беременности, кроме случаев, когда считается, что польза превышает риски.

В случае проведения парацервикальной блокады существует повышенный риск возникновения у плода побочных реакций (таких как брадикардия) вследствие применения местных анестетиков. Такие эффекты могут быть обусловлены высокими концентрациями анестетика, влияющими на плод (см. раздел «Особенности применения»).

Бупивакаин проникает в грудное молоко в настолько небольшом количестве, что риск воздействия на ребенка при применении препарата в терапевтических дозах отсутствует.

#### *Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Бупивакаин имеет минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Кроме прямого влияния анестетиков, местные анестетики могут оказывать очень незначительное влияние на психические функции и координацию движений даже при отсутствии явного токсического воздействия на ЦНС, а также могут приводить к временному ухудшению двигательной активности и внимательности.

#### **Способ применения и дозы.**

Опыт врачей и данные о физическом состоянии пациента являются важными факторами при расчете необходимой дозы препарата. Следует применять самые низкие, необходимые для проведения адекватной анестезии, дозы препарата. В начале и во время проведения анестезии имеют место случаи индивидуальной изменчивости.

Важно придерживаться особенной осторожности, включая тщательную аспирацию, для предотвращения случайных внутрисосудистых инъекций. При эпидуральной анестезии следует ввести тестовую дозу 3–5 мл препарата Бупивакаин Гриндекс с адреналином, поскольку внутрисосудистая инъекция адреналина быстро приводит к ускорению сердцебиения. На протяжении 5 мин после введения тестовой дозы необходимо поддерживать вербальный контакт с пациентом и проводить периодические проверки частоты сердцебиения. Кроме того, аспирационную пробу рекомендуется провести до и повторить при введении общей дозы препарата, следует вводить медленно или отдельными дозами, со скоростью 25–50 мг/мин, одновременно внимательно наблюдая за жизненно важными функциями пациента и поддерживая с ним вербальный контакт.

Случайную внутрисосудистую инъекцию можно определить по временному повышению частоты сердечных сокращений, а случайную интратекальную инъекцию – по признакам спинального блока. При возникновении симптомов интоксикации введение препарата необходимо немедленно прекратить.

Дозирование следует корректировать в зависимости от степени блокады и общего состояния пациента.

В таблице 1 представлены рекомендации по дозировке препарата для взрослых среднего возраста при применении наиболее часто используемых методик проведения блокады. Цифры отражают ожидаемый диапазон средних допустимых доз препарата. Стандартные учебные пособия должны быть приняты во внимание в случае наличия факторов, влияющих на отдельно взятые методики проведения блокады, и для обеспечения индивидуальных требований пациентов.

Обратите внимание! В случае проведения длительных блокад как путем непрерывной инфузии, так и путем повторного болюсного введения во внимание следует принять риски достижения токсической концентрации препарата в плазме крови или риски местного повреждения нервов.

Таблица 1. Рекомендации по дозировке препарата для взрослых

Путь введения	Концентрация, мг/мл	Объем, мл	Доза, мг	Начало действия, мин	Длительность эффекта, часы
<b>АНАСТЕЗИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ</b>					
<b>Люмбальное эпидуральное введение препарата<sup>1)</sup></b>					
Хирургическое вмешательство	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
<b>Люмбальное эпидуральное введение препарата<sup>1)</sup></b>					
Кесарево сечение	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
<b>Торакальное эпидуральное введение препарата<sup>1)</sup></b>					
Хирургическое вмешательство	5,0	5–10	25–50	10–15	2–3
<b>Каудальная эпидуральная блокада<sup>1)</sup></b>					
	5,0	20–30	100–150	15–30	2–3
<b>Блокада больших нервов<sup>2)</sup></b>					
(например плечевого сплетения, бедренных, седалищных нервов)	5,0	10–35	50–175	15–30	4–8
<b>Местная анестезия</b>					
(например блокады и инфильтрация небольших нервов)	5,0	≤ 30	≤ 150	1–10	3–8

<sup>1)</sup> Доза включает в себя исследуемую дозу.

<sup>2)</sup> Дозу для блокады больших нервов следует корректировать в зависимости от места введения препарата и состояния пациента. При межлестничной блокаде и блокадах надключичного плечевого нервного сплетения возможно повышение частоты серьезных нежелательных реакций, независимо от типа применяемого местного анестетика; см. также раздел «Особенности применения».

В целом, для анестезии при хирургическом вмешательстве (например, для эпидурального введения) требуется применение более высоких доз препарата и в более высоких концентрациях. Если требуется проведение менее интенсивной блокады (например, для

облегчения родильной боли), показано применение препарата в более низкой концентрации. Объем применяемого препарата влияет на степень распространения анестезии. В случае применения комбинации с опиоидными средствами дозу бупивакаина необходимо снизить.

На протяжении периода инфузии необходимо регулярно наблюдать за артериальным давлением, частотой сердцебиения и возможными симптомами интоксикации у пациента. При наличии признаков токсического эффекта инфузию необходимо немедленно прекратить.

#### *Максимальные рекомендуемые дозы.*

При применении бупивакаина с использованием любых других техник одному и тому же пациенту доза не должна превышать 150 мг в течение 4 часов.

Бупивакаин Гриндекс по 5 мг/мл: 30 мл (150 мг бупивакаина гидрохлорида).

Опыт показывает, что доза 400 мг, которую вводят в течение 24 часов, взрослым человеком среднего возраста переносится хорошо.

Общую дозу следует корректировать в зависимости от возраста пациента, телосложения и других значимых обстоятельств.

#### *Дети.*

Детям Бупивакаин Гриндекс при таких показаниях не применяется.

### ***Передозировка.***

#### *Симптомы*

Системные токсические реакции главным образом проявляются в ЦНС и в сердечно-сосудистой системе. Наиболее часто симптомы передозировки могут быть вызваны высокой концентрацией местного анестетика в крови при случайном внутрисосудистом введении, передозировкой или особо быстрой абсорбцией при сильной циркуляции крови. Симптомы со стороны ЦНС схожи для всех местных анестетиков группы амидов, а симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы в большей степени зависят от свойств лекарственного средства, которое было введено.

Случайные внутрисосудистые инъекции местных анестетиков могут вызвать немедленные (от нескольких секунд до нескольких минут) системные токсические реакции. В случае передозировки системная токсичность проявляется позднее (через 15–60 мин после инъекции) из-за более медленного увеличения концентрации местного анестетика в крови.

#### *Центральная нервная система.*

Токсическое влияние препарата на ЦНС проявляется постепенным развитием симптомов с увеличением тяжести симптомов и реакций. Первые симптомы – это легкое головокружение, онемение вокруг рта и онемение языка, гиперакузия, обострение слуха, шум в ушах и ухудшение зрения. Более серьезные нарушения проявляются в виде артикуляции, судорожных движений или тремора, которые появляются перед генерализованными судорогами. Эти признаки не следует смешивать с невротическим поведением. В дальнейшем возможны потеря сознания и большой эпилептический припадок, которые могут длиться от нескольких секунд до нескольких минут. После судорог быстро наступает гипоксия и гиперкапния из-за усиленной работы мышц и недостаточного газообмена в лёгких. В тяжёлых случаях возможно апноэ. Ацидоз, гиперкалиемия и гипоксия усиливают и удлиняют токсические эффекты местных анестетиков.

Уменьшение степени токсической реакции зависит от скорости выделения лекарственного средства из ЦНС, а также от его метаболизма. Это происходит быстро, за исключением случаев, когда были введены очень большие количества лекарственного средства.

#### *Сердечно-сосудистая система.*

Токсические реакции со стороны сердечно-сосудистой системы можно наблюдать только в тяжёлых случаях передозировки лекарственного средства. Этим эффектам обычно предшествуют признаки токсичности со стороны ЦНС, которые, однако, могут

маскироваться общей анестезией или глубокой седацией, которая достигается такими препаратами, как бензодиазепины или барбитураты. Как следствие высоких системных концентраций местных анестетиков могут развиваться снижение артериального давления, брадикардия, аритмия и даже остановка сердца. Сердечно-сосудистые токсические эффекты часто связаны с угнетением системы проводимости сердца и миокарда, которые приводят к уменьшению сердечного выброса, гипотензии, АВ-блокаде, брадикардии и иногда к вентрикулярной аритмии, включая вентрикулярную тахикардию, вентрикулярную фибрилляцию и остановку сердца. Этим состояниям часто предшествуют признаки тяжелой токсичности со стороны ЦНС, например, в виде судорог, однако в редких случаях остановка сердца наступала без предварительных эффектов со стороны ЦНС. После очень быстрой внутривенной инъекции в коронарных сосудах может достигаться такая высокая концентрация бупивакаина в крови, что влияние на систему кровообращения наступает самостоятельно или до возникновения эффектов со стороны ЦНС. Учитывая этот механизм, угнетение миокарда может развиваться даже как первый симптом интоксикации.

### Лечение

При возникновении признаков острой системной токсичности применение местных анестетиков необходимо немедленно прекратить.

Лечение пациента с признаками системной токсичности должно быть направлено на быстрое прекращение судорог. Необходима поддержка надлежащей вентиляции легких, оксигенации и кровообращения. Всегда следует давать кислород и при необходимости проводить искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). После того, как судороги становятся контролируемыми и обеспечивается адекватная вентиляция легких, как правило, потребности в назначенные другого лечения нет.

Если судороги не прекращаются спонтанно через 15–20 секунд, пациенту следует ввести внутривенно 1–3 мг/кг тиопентона натрия, чтобы улучшить вентиляцию легких, или ввести внутривенно 0,1 мг/кг диазепама (это средство действует значительно медленнее). Длительные судороги угрожают дыханию пациента и оксигенации. Инъекция миорелаксантов (например суксаметония 1 мг/кг) создает более благоприятные условия для обеспечения вентиляции легких и оксигенации, однако требует опыта проведения трахеальной интубации и ИВЛ.

Если наблюдается опасное угнетение сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотензия, брадикардия), внутривенно вводят 5–10 мг эфедрина и в случае необходимости повторяют введение через 2–3 мин. В случае остановки кровообращения незамедлительно начинают кардиопульмонарную реанимацию.

Важно поддерживать надлежащую оксигенацию дыхания, вентиляцию легких и кровообращение одновременно с коррекцией ацидоза.

При передозировке бупивакаина гемодиализ неэффективен.

Остановка сердца, вызванная применением бупивакаина, может быть устойчивой к электрической дефибрилляции, поэтому в течение длительного периода времени необходимо активно продолжать проведение реанимационных мероприятий.

Проявления обширной или полной спинномозговой блокады, приводящие к развитию дыхательного паралича и артериальной гипотензии во время эпидуральной анестезии, следует лечить путем обеспечения и поддержания свободной проходимости дыхательных путей, а для облегчения или контроля вентиляции легких следует дать кислород.

### ***Побочные реакции.***

Случайное введение препарата в субарахноидальное пространство может привести к развитию очень высокой степени спинальной анестезии, возможно, с апноэ и тяжелой артериальной гипотензии.

Нежелательные эффекты, вызванные бупивакаином, схожи с таковыми при применении других местных анестетиков длительного действия, и могут существенно отличаться от физиологических эффектов блокады нервов (например, снижение артериального давления, брадикардия), явлений, вызванных непосредственно игловой пункцией (например, повреждение нервов), явлений, непрямым причиной которых стала игловая пункция (например, эпидуральный абсцесс).

Неврологические повреждения являются редкими, но хорошо известными последствиями региональной и особенно эпидуральной и спинальной анестезии. Они могут быть связаны с несколькими причинами, например с прямой травмой спинного мозга или спинномозговых нервов, синдромом поражения передней спинномозговой артерии, инъекцией раздражающего вещества или инъекцией нестерильного раствора. Это может привести к парестезии или анестезии в локализованных участках, моторной слабости, потере контроля над сфинктером и параплегии. Иногда эти явления являются длительными во времени.

В таблице 2 приведены побочные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях и в период постмаркетингового наблюдения применения бупивакаина в соответствии с системно-органными классами и частотой. Группы по частоте проявлений определяли с помощью следующей шкалы: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ); неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным). В пределах каждой группы по частоте проявлений нежелательные явления отмечены в порядке уменьшения их тяжести.

Таблица 2

Класс систем органов	Частота	Побочные реакции
Со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции, анафилактическая реакция/шок (см. раздел «Особенности применения»).
Со стороны нервной системы	Часто	Парестезии, головокружения.
	Нечасто	Симптомы токсичности ЦНС (судороги, парестезии слизистой рта, онемение языка, гиперактузия, нарушение зрения, потеря сознания, тремор, легкое головокружение, шум в ушах, дизартрия, судорожные движения мышц).
	Редко	Нейропатия, повреждение периферических нервов, арахноидит, парез и параплегия.
Со стороны органов зрения	Редко	Диплопия.
Со стороны сердца	Часто	Брадикардия (см. раздел «Особенности применения»).
	Редко	Остановка сердца (см. раздел «Особенности применения»), сердечные аритмии.
Со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипотензия (см. раздел «Особенности применения»).
	Часто	Артериальная гипертензия (см. раздел «Особенности применения»).
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Угнетение дыхания.
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота.
	Часто	Рвота.
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Часто	Задержка мочи.

После повторных инъекций или долгосрочных инфузий бупивакаина были зарегистрированы случаи печеночной дисфункции с обратимым повышением уровней АсАТ (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы и билирубина. Если во время лечения бупивакаином наблюдаются признаки печеночной дисфункции, применение препарата следует прекратить.

Ниже приведены дополнительные нежелательные явления, о которых сообщалось.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* слабость и вялость мышц, боль в спине, боль в месте инъекции, некроз тканей.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* ингибирование агрегации тромбоцитов.

*Со стороны метаболизма и питания:* гипогликемия.

**Срок годности.** 3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

**Несовместимость.**

Алкализация может привести к осадку, поскольку бупивакаин малорастворим при pH>6,5.

**Упаковка.**

По 10 мл в ампуле из бесцветного стекла гидролитического класса № 1 с линией или точкой разлома и двумя маркировочными кольцами синего цвета.

По 5 ампул в ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной без покрытия (поддон).

По 1 ячейковой упаковке (поддону) в пачке из картона.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

*Производитель, ответственный за выпуск серии, включая контроль серии/испытания.*

АО «Гриндекс», Латвия.

**Местонахождение производителя и адрес осуществления его деятельности.**

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

**Заявитель.**

АО «Гриндекс», Латвия.

**Местонахождение заявителя и/или его представителя.**

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505.

Эл. почта: grindeks@grindeks.lv