

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Буванестин®

Регистрационный номер ЛП-002121

Торговое наименование: Буванестин®

Международное непатентованное или группировочное наименование: бупивакаин

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав.

Действующее вещество: Бупивакаина гидрохлорида моногидрат в пересчете на 100 % вещество – 5,0 мг. *Вспомогательные вещества:* янтарная кислота, натрия хлорид, динатрия эдетата дигидрат (трилон Б), натрия гидроксида раствор 2 М, вода для инъекций.

Описание: прозрачная бесцветная или со слегка желтоватым оттенком жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: местноанестезирующее средство

Код АТХ: N01BB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бупивакаин – местный анестетик длительного действия амидного типа. Обратимо блокирует проведение импульсов по нервному волокну, нарушая транспорт ионов натрия через натриевые каналы. Может оказывать аналогичный эффект в головном мозге и миокарде. Наиболее характерной особенностью бупивакаина является длительность его действия, которая не сильно зависит от добавления к нему эpineфрина. Бупивакаин является препаратом выбора при непрерывной эпидуральной анестезии. В низких концентрациях он оказывает меньшее влияние на двигательные волокна и обладает меньшей продолжительностью действия, что целесообразно при краткосрочном купировании боли, например, во время родов или после операции.

Относительная плотность раствора препарата составляет 1004 при 20 °С (что эквивалентно 1000 при 37 °С), сила тяжести незначительно влияет на его распространение в субарахноидальном пространстве. При субарахноидальном введении вводится небольшая доза, что приводит к относительно низкой концентрации и короткой продолжительности блокады. При субарахноидальном введении бупивакаина, не содержащего декстрозу, анестезия менее предсказуема, но более длительна, чем при введении раствора бупивакаина, содержащего декстрозу.

Фармакокинетика

Показатель рKa бупивакаина равен 8,2, коэффициент разделения – 346 (при температуре 25 °С в среде n-октанол/фосфатный буфер рН 7,4).

Скорость абсорбции зависит от дозы, пути введения и кровоснабжения в месте инъекции. При межреберной блокаде в связи с быстрой абсорбцией максимальная концентрация в плазме составляет 4 мг/л (при введении 400 мг), при подкожных инъекциях в область живота плазменные концентрации ниже. У детей при каудальной блокаде происходит быстрое всасывание и достигается высокая концентрация в плазме – около 1-1,5 мг/л (при введении 3 мг/кг массы тела).

Бупивакаин полностью абсорбируется в кровь из эпидурального пространства, абсорбция носит двухфазный характер, период полувыведения для двух фаз составляет соответственно 7 минут и 6 часов. Медленная абсорбция лимитирует скорость элиминации бупивакаина, что объясняет более длительный период полувыведения после введения его в эпидуральное пространство, чем при внутривенном введении.

Равновесный объем распределения бупивакаина составляет 73 л, коэффициент печеночной экстракции – 0,4, общий плазменный клиренс – 0,58 л/мин, а период полувыведения из плазмы крови – 2,7 часа. Период полувыведения у новорожденных по сравнению с взрослыми может быть длиннее – до 8 часов. У детей старше трех месяцев период полувыведения равен таковому у взрослых.

Фармакокинетика бупивакаина у детей схожа с его фармакокинетикой у взрослых. Связь с белками плазмы составляет 96 %, главным образом, с α_1 -кислыми гликопротеинами плазмы. После крупных операций концентрация этого белка может быть повышена, что может обуславливать более высокую общую концентрацию бупивакаина в плазме. Свободная фракция бупивакаина не изменяется. Поэтому потенциально токсическая плазменная концентрация хорошо переносится.

Бупивакаин почти полностью метаболизируется в печени, главным образом, путем ароматического гидроксирования до 4-гидроксибупивакаина и N-деалкилирования до 2,6-пипеколюксидина (РРК), обе реакции катализируются изоферментом цитохрома СYP3A4. Таким образом, клиренс зависит от печеночного кровотока и активности метаболизирующих ферментов.

Бупивакаин проникает через плаценту, концентрация несвязанного бупивакаина у плода равна материнской. Ввиду более низкой связи с белками плазмы у плода общая плазменная концентрация ниже.

При интратекальном введении

Бупивакаин хорошо растворим в липидах с коэффициентом распределения между маслом и водой равным 27,5.

Бупивакаин полностью абсорбируется из субарахноидального пространства в две фазы с периодом полувыведения 50-400 минут. Медленная абсорбция является лимитирующим фактором выведения бупивакаина, что объясняет его более длительный период полувыведения, чем при внутривенном введении.

Абсорбция из субарахноидального пространства происходит медленно, что, в сочетании с введением низкой дозы, необходимой для спинномозговой анестезии, приводит к относительно низкой максимальной плазменной концентрации (0,4 мг/л на каждые введенные 100 мг препарата).

Показания к применению

- хирургическая анестезия у взрослых и у детей старше 12 лет;
- острые боли у взрослых и детей старше 1 года;
- 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 нежелательно значительное расслабление мышц;
- анестезия в акушерстве.

При интратекальном введении

Спинальная анестезия при хирургических операциях на нижних конечностях, в том числе операциях на тазобедренном суставе, длящихся 3-4 часа и не требующих выраженного моторного блока.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или другим местным анестетикам амидного типа;
- заболевания центральной нервной системы (для эпидурального введения);
- выраженная артериальная гипотензия (кардиогенный или гиповолемический шок);
- детский возраст: до 12 лет при хирургической анестезии, до 1 года при всех показаниях к применению, за исключением интратекальной анестезии, при которой препарат допускается вводить с рождения;
- внутривенная регионарная анестезия (блокада по Бирю) (случайное проникновение бупивакаина в кровеносное русло может вызвать развитие острых системных токсических реакций);
- парацервикальная блокада в акушерстве (может вызвать гибель плода).
- Противопоказания к проведению эпидуральной анестезии:
 - коагулопатия;
 - антикоагулянтная терапия;
 - инфекции кожи в области пункции;
 - внутричерепная гипертензия;

- гиповолемия;
- неврологические заболевания, такие как, например, рассеянный склероз, менингит, опухоли, полиомиелит, туберкулез;
- заболевания сердца с фиксированным сердечным выбросом (идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, аортальный стеноз, митральный стеноз, полная атриовентрикулярная блокада и т.п.);
- анатомические аномалии позвоночника;
- профилактическое назначение низких доз гепарина.
- Противопоказания для интратекального введения:
 - острые заболевания центральной нервной системы такие, как менингит, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние, а также новообразования центральной нервной системы;
 - сужение спинального канала и заболевания позвоночника в фазе обострения (спондилит, опухоль) или недавняя травма (перелом) позвоночника;
 - септицемия;
 - пернициозная анемия с подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга;
 - гнойничковое поражение кожи в месте предполагаемой пункции или граничащее с местом пункции;
 - у пациентов с выраженной артериальной гипотензией, такой как кардиогенный или гиповолемический шок;
 - нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия.

С осторожностью

Сердечно-сосудистая недостаточность (возможно прогрессирование), нарушение функции сердечно-сосудистой системы (при эпидуральной анестезии), ослабленным пациентам и пожилым пациентам (старше 65 лет) или пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как атриовентрикулярная блокада II и III степени, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, воспалительные заболевания или инфицирование места инъекции (при инфильтрационной анестезии), дефицит холинэстеразы, поздний срок беременности (III триместр). Пациенты, принимающие антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), нуждаются в тщательном наблюдении и мониторинговании ЭКГ из-за возможности развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами»).

Одновременное применение бупивакаина с другими местными анестетиками или препаратами, структурно сходными с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты Ib класса (например, лидокаин) из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта.

При перидуральном введении (каудальная или люмбальная анестезия) – предшествующие неврологические заболевания, септицемия, затрудненность проведения пункции из-за деформации позвоночника.

При интратекальном введении дополнительно:

Существует повышенный риск высокой или полной спинальной блокады у пожилых пациентов и у пациенток на поздних сроках беременности, поэтому у таких пациентов рекомендуется применять уменьшенные дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Необходимо соблюдать осторожность при проведении интратекальной анестезии у пациентов с неврологическими заболеваниями, такими как рассеянный склероз, гемиплегия, параплегия и нервно-мышечные расстройства, хотя не доказано, что интратекальная анестезия приводит к ухудшению состояния при данных заболеваниях. Перед проведением интратекальной анестезии в таких случаях необходимо убедиться, что потенциальная польза для пациента превышает возможный риск.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение бупивакаина с целью достижения парацервикальной блокады в акушерстве может вызывать у плода тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как брадикардия/тахикардия. Применение бупивакаина в качестве средства для

парацервикальной блокады противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Применение препарата по заявленным показаниям к применению возможно, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Бупивакаин проникает в грудное молоко, однако при его применении в терапевтических дозах влияние на ребенка незначительно.

При интратекальном введении

Данные о нежелательном влиянии на беременность отсутствуют. При применении у беременных животных в больших дозах, обнаружено снижение выживаемости потомства у крыс и эмбриотоксические эффекты у кроликов. В связи с этим бупивакаин не следует применять на ранних сроках беременности, если только польза не превышает риски.

На поздних сроках беременности следует снизить дозу (см. раздел «Особые указания»). Бупивакаин проникает в грудное молоко, однако при его применении в терапевтических дозах влияние на ребенка незначительно.

Способ применения и дозы

Применять бупивакаин могут только врачи, обладающие опытом проведения местной анестезии или под их наблюдением. Для достижения требуемой степени анестезии необходимо вводить минимальную возможную дозу.

Ни при каких обстоятельствах нельзя допускать случайного внутрисосудистого введения препарата.

Рекомендуется тщательно выполнять аспирационную пробу до и в процессе введения препарата. Если требуется введение большой дозы, например, при эпидуральной блокаде, рекомендуется предварительное введение тест-дозы: 3-5 мл бупивакаина с эпинефрином.

Препарат вводят медленно со скоростью 25-50 мг/мин или дробно, поддерживая непрерывный вербальный контакт с пациентом и контролируя частоту сердечных сокращений.

При случайном внутрисосудистом введении препарата возникает кратковременное увеличение частоты сердечных сокращений, при случайном интратекальном введении возникает спинальный блок. При появлении признаков интоксикации, введение препарата должно быть немедленно прекращено.

Взрослые и дети старше 12 лет

Ниже представлены ориентировочные дозы, которые необходимо корректировать в зависимости от глубины анестезии и состояния пациента. Указанные дозы считаются необходимыми для успешной блокады и должны рассматриваться в качестве рекомендуемых для среднего взрослого пациента.

Рекомендации по дозированию

Инфильтрационная анестезия: 5-60 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (12,5-150 мг бупивакаина) или 5-30 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (25-150 мг бупивакаина).

Диагностическая и терапевтическая блокада: 1-40 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (2,5-100 мг бупивакаина), например, блокада тройничного нерва 1-5 мл препарата (2,5-12,5 мг бупивакаина) и шейно-грудного узла симпатического ствола 10-20 мл препарата (25-50 мг бупивакаина).

Межреберная блокада: 2-3 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (10-15 мг бупивакаина) на один нерв, не превышая общее количество – 10 нервов.

Крупные блокады (например, эпидуральная блокада, блокада крестцового или плечевого сплетения): 15-30 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (75-150 мг бупивакаина).

Анестезия в акушерстве (например, эпидуральная и каудальная анестезия при естественных родах): 6-10 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (1-25 мг бупивакаина) или 6-10 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (30-50 мг бупивакаина).

Через каждые 2-3 часа допускается повторное введение препарата в начальной дозе.

Эпидуральная анестезия при кесаревом сечении: 15-30 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (75-150 мг бупивакаина).

Эпидуральная анальгезия в виде прерывистого болюсного введения: первоначально вводят 20 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (50 мг бупивакаина), затем через каждые 4-6 часов в зависимости от количества поврежденных сегментов и возраста пациента 6-16 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (15-40 мг бупивакаина).

Эпидуральная анестезия в виде непрерывной инфузии (например, послеоперационные боли):

Тип блокады	Концентрация	Объем	Доза
Эпидуральное введение (на поясничном уровне) Болус* Инфузия	2,5 мг/мл 2,5 мг/мл	5-10 мл 5-7,5 мл/ч	12,5-25 мг 12,5-18,75 мг**
Эпидуральное введение (на грудном уровне) Болус* Инфузия	2,5 мг/мл 2,5 мг/мл	5-10 мл 2,5-5 мл/ч	12,5-25 мг 6,25-12,5 мг
Эпидуральное введение (естественные роды) Болус* Инфузия	2,5 мг/мл 2,5 мг/мл	6-10 мл 2-5 мл/ч	15-25 мг 5-12,5 мг

* Если в течение предыдущего часа препарат не вводился болюсно.

** Не следует превышать максимальную рекомендуемую суточную дозу (см. ниже).

В ходе хирургического вмешательства возможно дополнительное введение препарата.

При одновременном применении наркотических анальгетиков дозу бупивакаина необходимо снизить.

При длительном введении препарата у пациента необходимо регулярно контролировать артериальное давление, частоту сердечных сокращений и другие признаки потенциальной токсичности. При появлении токсических эффектов введение препарата необходимо немедленно прекратить.

При выполнении продленных блокад с помощью продленной инфузии либо дробного введения препарата следует учитывать возможность повышения его концентрации в плазме крови до токсической или вероятность возникновения местного повреждения нервных волокон. Накопленный к настоящему времени опыт показывает, что введение взрослому пациенту в течение 24 часов 400 мг препарата обычно хорошо переносится.

Для каудальной блокады могут использоваться более высокие дозы бупивакаина. Рекомендуемые дозы при необходимости применения каудальной блокады с применением более высоких доз бупивакаина, а также применения бупивакаина в офтальмохирургии приведены в таблице ниже.

Бупивакаин с концентрацией 5 мг/мл

Тип блокады	Доза		Начало действия, минуты	Длительность, часы	Показания
	мл	мг			
Ретробульбарная	2-4	10-20	5	4-8	Офтальмохирургия (см. раздел «Особые указания»)
Перibuльбарная	6-10	30-50	10	4-8	Офтальмохирургия (см. раздел «Особые указания»)
Каудальная	20-30	100-150	15-30	2-3	Интраоперационное и послеоперационное обезболивание. Терапия болевых синдромов и обезболивание при диагностических процедурах (доза учитывает пробный тест)

Продолжительность анестезии зависит от дозы, в то время как распространение препарата по сегментам предсказать сложно, особенно при применении изобарического (простого) раствора.

При использовании большого объема раствора, содержащего эпинефрин, следует принимать во внимание возможность риска развития системных эффектов эпинефрина.

Максимальные рекомендуемые дозы

Максимальная рекомендуемая однократная доза, рассчитанная из расчета 2 мг/кг массы тела, составляет для взрослых 150 мг в течение 4 часов. Это эквивалентно 60 мл препарата в концентрации 2,5 мг/мл (150 мг бупивакаина) и 30 мл препарата в концентрации 5 мг/мл (150 мг бупивакаина).

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 400 мг. Однако при расчете общей суточной дозы необходимо учитывать возраст пациента, телосложение и другие значимые условия.

Дети в возрасте 1-12 лет

Регионарную анестезию должен выполнять врач, имеющий опыт работы с детьми и владеющий соответствующей техникой введения.

Дозы у детей, приведенные в таблице, являются ориентировочными. Возможна вариабельность. У детей с высокой массой тела, как правило, необходимо снизить дозу, основываясь на идеальной массе тела. При определении методов анестезии и учета индивидуальных особенностей пациентов следует пользоваться общепринятыми руководствами по анестезии.

Следует вводить минимальную дозу, необходимую для достижения достаточной анестезии.

	Концентрация, мг/мл	Объем, мл/кг	Доза, мг/кг	Начало действия, мин	Продолжительность действия, мин
Острая боль					
Каудальная эпидуральная анестезия	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Люмбальная эпидуральная анестезия	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Торакальная эпидуральная анестезия*	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

*При торакальной эпидуральной анестезии препарат вводят во все возрастающих дозах до достижения желаемого уровня обезболивания.

Доза у детей рассчитывается исходя из 2 мг на кг массы тела.

В целях предотвращения попадания препарата в сосудистое русло перед началом и в ходе введения основной дозы следует проводить аспирационный тест. Препарат следует вводить медленно, разделяя общую дозу на несколько введений, особенно при люмбальной и торакальной эпидуральной анестезии, непрерывно наблюдая за показателями жизненно важных органов.

Перитонзиллярная инфильтрационная анестезия у детей с 2 лет: в дозе 7,5 мг и 12,5 мг на миндалину при концентрации бупивакаина 2,5 мг/мл.

Блокада подвздошно-пахового/подвздошно-подчревного нервов у детей с 1 года: 0,1 – 0,5 мл/кг при концентрации бупивакаина 2,5 мг/мл, что эквивалентно 0,25 – 1,25 мг/кг.

Детям в возрасте 5 лет и старше препарат допускается вводить в концентрации бупивакаина 5 мг/мл в дозе 1,25-2 мг/кг.

Блокада пениса: 0,2-0,5 мл/кг при концентрации бупивакаина 5 мг/мл, что эквивалентно 1,0-2,5 мг/кг.

Данные об эпидуральной анестезии у детей (болюсное или непрерывное введение) ограничены.

Препарат допускается разводить только совместимыми растворителями, такими как 0,9 % раствор натрия хлорида, поскольку разведение может изменить свойства препарата и привести к преципитации бупивакаина. Разведение должно проводиться только квалифицированным персоналом с обязательным визуальным контролем на предмет механических включений перед введением.

Возможно использование только прозрачных растворов без видимых частиц.

Раствор препарата предназначен только для однократного применения.

При интратекальном введении

Разведение препарата при интратекальном введении (для спинальной анестезии) не рекомендуется.

Применять бупивакаин могут только врачи, обладающие опытом проведения местной анестезии или под их наблюдением. Для достижения требуемой степени анестезии необходимо вводить минимально возможную дозу.

Приведенные ниже дозы являются взрослыми. Подбор дозы проводят индивидуально.

Пожилым пациентам и пациенткам на поздних сроках беременности дозу следует снизить.

Показания к применению	Концентрация, мг/мл	Доза		Начало действия, мин	Длительность действия, часы
		мл	мг		
Хирургические операции на нижних конечностях, в том числе операциях на тазобедренном суставе	5,0	2-4	10-20	5-8	1,5-4

Рекомендуемое место инъекции – ниже L3.

Клинический опыт применения дозы, превышающей 20 мг, отсутствует. До введения препарата необходимо обеспечить внутривенный доступ.

Введение осуществляют лишь после подтверждения попадания в субарахноидальное пространство (истечение из иглы прозрачной спинномозговой жидкости или при аспирации).

При неудачной попытке следует предпринять лишь одну дополнительную попытку введения на другом уровне и в меньшем объеме. Одной из причин отсутствия эффекта может быть плохое распределение препарата в субарахноидальном пространстве, что можно исправить изменением положения пациента.

У пожилых пациентов и пациенток на поздних сроках беременности рекомендуется использовать уменьшенную дозу препарата.

Дети при массе тела менее 40 кг

Бупивакаин раствор для инъекций 5 мг/мл допускается применять у детей.

Основное отличие между взрослыми и детьми заключается в том, что у новорожденных и младенцев объем спинномозговой жидкости больше, что для достижения той же степени блокады требует относительно высокой дозы из расчета на килограмм массы тела по сравнению со взрослыми.

Регионарную анестезию должен выполнять врач, имеющий опыт работы с детьми и владеющий соответствующей техникой введения.

Дозы у детей, приведенные в таблице, являются ориентировочными. Возможна вариабельность. При определении методов анестезии и учете индивидуальных особенностей пациентов следует пользоваться общепринятыми руководствами по анестезии. Следует вводить минимальную дозу, необходимую для достижения достаточной анестезии.

Масса тела, кг	Доза, мг/кг
< 5	0,4-0,5
5-15	0,3-0,4
15-40	0,25-0,3

Побочное действие

Побочные реакции, вызванные самим препаратом, могут быть трудноотличимы от физиологических проявлений блокады нервов (например, артериальная гипотензия, брадикардия, временная задержка мочи), реакций, вызванных непосредственно (например, спинальная гематома) или косвенно (например, менингит, эпидуральный абсцесс) введением иглы, или реакций, связанных с утечкой спинномозговой жидкости (например, постпункционная головная боль). Могут развиваться следующие побочные эффекты:

Со стороны иммунной системы:

редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) – аллергические реакции, анафилактический шок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

очень часто ($>1/10$) – артериальная гипотензия,

часто ($>1/100$, $<1/10$) – брадикардия, повышение артериального давления,

редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) – остановка сердца, аритмия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто ($>1/10$) – тошнота,

часто ($>1/100$, $<1/10$) – рвота.

Со стороны центральной нервной системы:

часто ($>1/100$, $<1/10$) – парестезия, головокружение,

нечасто ($>1/1000$, $<1/100$) – признаки токсичности со стороны центральной нервной системы: судороги, парестезия вокруг рта, онемение языка, гиперактузия, легкое головокружение, зрительные нарушения, потеря сознания, тремор, шум и звон в ушах, дизартрия),

редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) – непреднамеренный тотальный спинальный блок, повреждение периферических нервов, параплегия, парез, паралич, нейропатия, арахноидит.

Со стороны мочеполовой системы:

часто ($>1/100$, $<1/10$) – задержка мочи, недержание мочи.

Со стороны дыхательной системы:

редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) – угнетение дыхания.

Со стороны органа зрения:

редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) – диплопия.

При интратекальном введении:

Со стороны иммунной системы:

редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) – аллергические реакции, в наиболее тяжелых случаях – анафилактический шок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

очень часто ($>1/10$) – артериальная гипотензия, брадикардия,

редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) – остановка сердца.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто ($>1/10$) – тошнота,

часто ($>1/100$, $<1/10$) – рвота.

Со стороны центральной нервной системы:

часто ($>1/100$, $<1/10$) – постпункционная головная боль,

нечасто ($>1/1000$, $<1/100$) – парестезия, парез, дизестезия,

редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) – тотальный спинальный блок, параплегия, паралич, нейропатия, арахноидит.

Со стороны мочеполовой системы:

часто ($>1/100$, $<1/10$) – задержка мочи, недержание мочи.

Со стороны опорно-двигательной системы:

нечасто ($>1/1000$, $<1/100$) – мышечная слабость, боль в спине.

Со стороны дыхательной системы:

редко ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) – угнетение дыхания.

Побочные эффекты у детей сходны с таковыми у взрослых, однако, ранние признаки токсичности местных анестетиков у детей бывает сложнее распознать, если блокаду проводят в условиях седации или наркоза.

Передозировка

Острая системная интоксикация

Применение Буванестина[®] в соответствии с рекомендациями не приводит к такой концентрации препарата в плазме, при которой могут возникнуть системные токсические проявления. Однако при использовании препарата в комбинации с другими местными анестетиками может развиваться острая системная токсичность за счет суммирования токсических эффектов.

Токсические реакции проявляются, главным образом, со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Данные реакции вызываются высокой концентрацией местного анестетика в крови, которая может возникнуть в результате случайного внутрисосудистого введения, передозировки или исключительно высокой абсорбции из области высокой васкуляризации (см. раздел «Особые указания»).

На фоне высокой концентрации бупивакаина в плазме были зафиксированы случаи возникновения желудочковой аритмии, фибрилляции желудочков, внезапного сердечно-сосудистого коллапса и смерти. Однако дозы, обычно используемые для интратекальной анестезии, не приводят к высокой системной концентрации препарата.

Реакции со стороны центральной нервной системы схожи для всех местных анестетиков амидного типа, в то время как проявления со стороны сердечно-сосудистой системы отличаются для различных препаратов.

Случайное внутрисосудистое введение местного анестетика может вызвать немедленную токсическую реакцию (в течение нескольких секунд-минут). В то время как при передозировке признаки системной токсичности развиваются позже, через 15-60 минут после инъекции, ввиду медленного повышения концентрации препарата в плазме крови.

Со стороны центральной нервной системы

Интоксикация проявляется постепенно в виде признаков и симптомов нарушения функции центральной нервной системы с нарастающей степенью тяжести. Начальными проявлениями интоксикации являются: парестезия вокруг рта, головокружение, онемение языка, патологически повышенное восприятие обычных звуков, шум в ушах. Нарушение функции зрения и тремор являются наиболее серьезными признаками 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, которые могут длиться от нескольких секунд до нескольких минут. Вследствие повышенной мышечной активности и нарушения нормального процесса дыхания после начала судорог быстро появляются гипоксия и гиперкапния. В тяжелых случаях может возникнуть остановка дыхания. Сопутствующий ацидоз усиливает токсическое действие местных анестетиков.

Данные явления проходят за счет перераспределения местного анестетика из центральной нервной системы и метаболизма препарата. Описанные явления быстро купируются, если анестетик не был введен в чрезмерном количестве.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Токсические реакции, проявляющиеся со стороны сердечно-сосудистой системы, приводят к наиболее тяжелым последствиям и обычно предшествуют проявлению токсических реакций со стороны центральной нервной системы, которые могут маскироваться при проведении общей анестезии или глубокой седацией при применении таких препаратов, как бензодиазепины или барбитураты.

Вследствие высокой концентрации местных анестетиков в плазме крови могут возникать артериальная гипотензия, брадикардия, аритмии и, в ряде случаев, остановки сердца.

Токсические реакции со стороны сердечно-сосудистой системы зачастую обусловлены угнетением миокарда и нарушением проводимости миокарда, что может привести к уменьшению минутного объема сердца, снижению артериального давления, атриовентрикулярной блокаде, брадикардии и в ряде случаев к желудочковой аритмии, включая тахикардию и фибрилляцию желудочков, остановку сердца. Данные токсические проявления часто предшествуют проявлению симптомов острой токсичности со стороны центральной нервной системы, например, в форме судорог, однако в редких случаях остановка сердца может произойти и без проявления предшествующих признаков со стороны центральной нервной системы.

При случайном быстром внутривенном болюсном введении в коронарных сосудах может наблюдаться высокая плазменная концентрация бупивакаина, оказывающая влияние на кровообращение и приводящая к развитию самостоятельных кардиотоксических эффектов или предшествующая развитию токсических эффектов со стороны центральной нервной системы. В связи с чем угнетение миокарда может проявиться в качестве первых симптомов интоксикации.

При выполнении блокады под общей анестезией у детей ранние признаки интоксикации трудно поддаются обнаружению, поэтому требуется тщательное наблюдение.

Лечение острой интоксикации

При появлении признаков общей интоксикации или тотального спинального блока следует немедленно прекратить введение препарата и проводить симптоматическую терапию сердечно-сосудистых и неврологических (судороги, угнетение центральной нервной системы) нарушений. В случае остановки сердца следует немедленно прибегнуть к сердечно-легочной реанимации.

Терапия должна быть направлена на поддержание вентиляции легких, купирование судорог и поддержание кровообращения.

Во всех случаях необходимо наладить подачу кислорода, при необходимости проводят интубацию и контролируемую вентиляцию (в некоторых случаях с гипервентиляцией).

При появлении судорог следует проводить терапию, направленную на поддержание сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной оксигенации и купирование судорог. При необходимости следует обеспечить подачу кислорода и искусственную вентиляцию легких (с помощью мешка Амбу или интубации трахеи). Если судороги не прекращаются самостоятельно в течение 15-20 секунд, следует внутривенно ввести противосудорожные препараты: можно использовать 0,1 мг/кг диазепама. Длительные судороги могут препятствовать вентиляции и оксигенации. В таких случаях для быстрого купирования судорог можно прибегнуть к интубации трахеи и введению миорелаксанта (например, сукцинилхолин 1 мг/кг).

При недостаточности кровообращения вводят добутамин внутривенно, допускается введение норэпинефрина, начиная с 0,05 мкг/кг/мин, при необходимости дозу повышают на 0,05 мкг/кг/мин каждые 10 минут. В более тяжелых случаях дозу титруют по результатам мониторинга гемодинамики.

При явном угнетении функции сердечно-сосудистой системы (снижение артериального давления и брадикардия) вводят внутривенно 5-10 мг эфедрина, при необходимости через 2-3 минуты введение повторяют. Детям следует вводить дозу эфедрина в соответствии с их возрастом и весом.

При остановке сердца немедленно приступают к сердечно-легочной реанимации. Жизненно важными являются оптимизация оксигенации и вентиляции и поддержка циркуляции вместе с коррекцией ацидоза, так как гипоксия и ацидоз будут усиливать системные токсические эффекты местного анестетика. Как можно быстрее следует ввести эпинефрин (адреналин) (0,1-0,2 мг внутривенно или внутрисердечно), при необходимости введение следует повторить. Также следует рассмотреть необходимость проведения соответствующей терапии растворами для внутривенного введения и использование жировых эмульсий.

При остановке сердца могут потребоваться длительные реанимационные мероприятия.

При выборе режима дозирования у детей следует учитывать возраст и массу тела.

При лечении системных токсических реакций у детей применяют дозы, соответствующие массе тела ребенка.

Следует проявлять особое внимание к ранним признакам развития интоксикации у детей, поскольку у данной группы пациентов наиболее часто после начала анестезии достигается более выраженная блокада.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Бупивакаин должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или препараты, которые сходны по структуре с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты (например, лидокаин, мексилетин), так как они могут усиливать токсические эффекты друг друга.

Совместное применение бупивакаина с антиаритмическими препаратами класса III (например, амиодароном) отдельно не изучалось, однако рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов (см. также раздел «Особые указания»).

Ингибиторы моноаминоксидазы или трициклические антидепрессанты повышают риск развития выраженного повышения артериального давления. При необходимости такой одновременной терапии необходимо установить тщательное наблюдение за пациентом.

Одновременное применение с вазопрессорными и утеротоническими средствами (производные спорыньи) может привести к стойкому повышению артериального давления с возможными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой и цереброваскулярной системы.

Сочетание с общей ингаляционной анестезией галотаном увеличивается риск развития аритмии.

Производные фенотиазина и бутирофенона могут снижать или обращать прессиорный эффект эпинефрина.

При подготовке к введению необходимо избегать длительного соприкосновения лекарственного препарата с металлическими предметами (например, при обработке места инъекции местного анестетика дезинфицирующими растворами, содержащими тяжелые металлы), так как повышается риск развития местной реакции в виде болезненности и отека.

Препараты структурно сходные с местными анестетиками, например, токаирид, повышают риск развития аддитивного токсического эффекта.

При совместном применении с препаратами, угнетающими центральную нервную систему, местные анестетики усиливают угнетение центральной нервной системы.

Растворимость бупивакаина уменьшается при $\text{pH} > 6,5$, это должно учитываться, если добавляются щелочные растворы, так как может образовываться преципитат.

Несовместимость

Не рекомендуется смешивать растворы для интратекальной анестезии с другими препаратами.

Особые указания

Регионарная и интратекальная анестезия должна проводиться опытными специалистами в соответствующем оборудованном помещении. Оборудование и препараты, необходимые для проведения кардиомониторинга и реанимационных мероприятий должны быть доступны для немедленного использования. При выполнении больших блокад перед введением местного анестетика рекомендуется установить внутривенный катетер. Персонал, проводящий анестезию, должен пройти соответствующее обучение технике выполнения анестезии и должен быть знаком с диагностикой и лечением возможных побочных эффектов препарата, системных токсических реакций и других осложнений (см. раздел «Передозировка»).

Имеются сообщения об остановке сердца или смерти во время применения бупивакаина для эпидуральной анестезии или периферической блокады. В некоторых случаях реанимация была затруднена или невозможна, несмотря на адекватное лечение.

Проведение периферической нервной блокады связано с введением большего объема местного анестетика в область высокой сосудистой васкуляризации, часто близко к крупным сосудам, где увеличивается риск непреднамеренного внутрисосудистого введения местного анестетика или системной абсорбции большой дозы препарата, что в свою очередь может привести к высокой концентрации местного анестетика в крови.

Подобно другим местным анестетикам, бупивакаин может вызвать острые токсические реакции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, если его использование для местной анестезии приводит к высокой концентрации препарата в крови. Наиболее часто это проявляется в случае непреднамеренного внутрисосудистого введения или при высокой васкуляризации места введения. На фоне высокой концентрации бупивакаина в плазме были зафиксированы случаи возникновения желудочковой аритмии, фибрилляции желудочков, внезапного сердечно-сосудистого коллапса и смерти. Однако дозы, обычно используемые для интратекальной анестезии, не приводят к высокой системной концентрации препарата.

Определенные виды блокад, независимо от применяемого местного анестетика, могут быть связаны с серьезными неблагоприятными реакциями, например:

- Эпидуральная анестезия, особенно на фоне гиповолемии, может привести к угнетению

деятельности сердечно-сосудистой системы. Следует соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

- Большие периферические блокады могут потребовать применения большого количества местного анестетика в областях высокой васкуляризации, часто вблизи больших сосудов, где увеличивается риск внутрисосудистого введения и/или системного всасывания, что может привести к высокой концентрации препарата в плазме.

- При ретробульбарном введении препарат может случайно попасть в краниальное субарахноидальное пространство, вызывая временную слепоту, апноэ, судороги, коллапс и другие побочные эффекты. Купирование указанных нежелательных реакций необходимо осуществлять незамедлительно.

- При ретробульбарном и перibuльбарном введении местных анестетиков существует определенный риск возникновения стойкого нарушения функции глазных мышц. Основными причинами являются травма и/или местное токсическое действие на мышцы и/или нервы. Тяжесть подобных тканевых реакций зависит от степени травмы, концентрации местного анестетика и длительности экспозиции ткани местным анестетиком. Поэтому, как и в случае применения других местных анестетиков, следует использовать наименьшую эффективную концентрацию и дозу препарата.

Вазоконстрикторы могут усиливать тканевые реакции и должны применяться только по показаниям.

- При непреднамеренном внутрисосудистом введении в область головы или шеи, препарат может попасть в артерию и в этом случае даже при невысоких дозах, препарат способен вызвать общемозговые симптомы.

- Сообщалось о случаях хондролита при послеоперационной продленной внутрисуставной инфузии местных анестетиков. В большинстве описанных случаев проводилась инфузия в плечевой сустав. Причинно-следственная связь с применением анестетиков не установлена. Бупивакаин не следует применять для продленной внутрисуставной инфузии.

Тяжесть описанных выше нежелательных реакций зависит от размера травмы, концентрации местного анестетика и длительности его воздействия на ткани, поэтому, как и в случае применения других местных анестетиков, необходимо вводить наименьшую эффективную дозу бупивакаина.

При проведении регионарной анестезии следует быть особенно внимательными к следующим группам пациентов:

- Пациенты, получающие антиаритмические препараты III-го класса (например, амиодарон), должны находиться под тщательным наблюдением с непрерывным контролем ЭКГ поскольку возможна суммация их сердечно-сосудистых эффектов с таковыми у бупивакаина.

- Пациенты пожилого возраста и пациенты с тяжелыми заболеваниями печени, тяжелой почечной недостаточностью или общим неудовлетворительным состоянием.

- Пациенты с атриовентрикулярной блокадой II и III степени, так как местные анестетики могут ухудшать проводимость миокарда.

- Пациентки на поздних сроках беременности.

При проведении эпидуральной анестезии могут возникнуть снижение артериального давления и брадикардия. Снизить вероятность этих осложнений можно путем предварительного введения кристаллоидных и коллоидных растворов. При снижении артериального давления следует немедленно ввести внутривенно симпатомиметики (например, 5-10 мг эфедрина); при необходимости их введение следует повторять.

Препарат содержит натрий, поэтому в случае соблюдения бессолевой диеты с ограниченным ее потреблением, следует учитывать содержание натрия.

Согласно данным пострегистрационного наблюдения у некоторых пациентов, которым после операции длительно вводили местные анестетики в суставную полость, возникал хондролит. В большинстве случаев хондролит плечевого сустава. Причинно-следственная связь с введением бупивакаина окончательно не подтверждена, возможно хондролит обусловлен несколькими факторами. В литературе описаны противоречивые данные по механизму возникновения этого состояния. Длительное внутрисуставное введение не

является одобренным показанием к применению препарата.

Дети

Безопасность и эффективность бупивакаина у детей младше 1 года не изучались, имеются лишь ограниченные данные.

Данные о проведении внутрисуставной блокады бупивакаином у детей 1-12 лет отсутствуют.

Данные о проведении блокады бупивакаином крупных нервов у детей 1-12 лет отсутствуют.

При эпидуральной анестезии препарат следует вводить медленно, руководствуясь возрастом и массой тела, поскольку особенно при эпидуральной анестезии на уровне груди может возникать тяжелая гипотензия и нарушение дыхания.

При интратекальном введении

Спинальная анестезия может вызвать тяжелые блокады и паралич межреберных мышц и диафрагмы, особенно у беременных.

У пожилых пациентов и пациенток на поздних сроках беременности повышен риск высокого или полного спинального блока, приводящего к угнетению кровообращения и дыхания. У этих пациентов следует снизить дозу.

Спинальная анестезия может привести к снижению артериального давления и брадикардии. Этот риск может быть снижен введением кристаллоидных растворов. При снижении артериального давления его необходимо немедленно купировать, например, путем внутривенного введения 5 – 10 мг эфедрина.

Возможны случаи возникновения аритмий, внезапного сердечно-сосудистого коллапса и смерти. Обычно используемые дозы при интратекальной анестезии не приводят к высокой системной концентрации препарата.

У пациентов с гиповолемией, независимо от ее причины, в ходе интратекальной анестезии может развиться внезапное тяжелое снижение артериального давления. Артериальная гипотензия, которая обычно возникает у взрослых после интратекальной блокады, редко отмечается у детей в возрасте до 8 лет.

Спинальная анестезия может повлечь межреберный паралич, в связи с чем у пациентов с плевральным выпотом может отмечаться дыхательная недостаточность. Септицемия может повышать риск образования интраспинальных абсцессов в послеоперационный период.

Возможна высокая или полная спинальная блокада, расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы при указанном состоянии, блокада иннервации дыхательных мышц и их проявления.

Неврологические осложнения являются редким последствием спинальной анестезии и могут приводить к парестезии, мышечной слабости и параличу. В некоторых случаях эти осложнения носят постоянный характер.

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с рассеянным склерозом, гемиплегией, параплегией и нервно-мышечными расстройствами.

До начала лечения следует соотнести пользу и риск для пациента.

Буванестин® не содержит консервантов, поэтому должен вводиться немедленно после вскрытия ампулы. Не рекомендуется повторная стерилизация препарата. Остатки раствора должны быть утилизированы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В зависимости от дозы и пути введения местные анестетики могут оказывать преходящее влияние на двигательную функцию и координацию движений.

В период применения препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инъекций 5 мг/мл.

По 4 мл в ампулы вместимостью 5 мл или по 10 мл в ампулы вместимостью 10 мл из стекла первого гидролитического класса марок НС-3, УСП-1, ХТ-1.

По 5 ампул вместимостью 5 мл, 10 мл помещают в контурную ячеиковую упаковку из

пленки поливинилхлоридной.

По 1, 2 контурные ячейковые упаковки помещают в картонную пачку.

В каждую пачку вкладывают инструкцию по применению, скарификатор ампульный (при упаковке ампул с кольцом излома, точкой и надсечкой скарификатор ампульный не вкладывают).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4.

Юридический адрес и адрес для принятия претензий

ПАО «Биосинтез», Россия, 440033, г. Пенза, ул. Дружбы, 4, телефон/факс (8412) 57-72-49.

02100-0022-06