

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**БУПІВАКАЇН**  
**(BUPIVACAINE)**

**Склад:**

*діюча речовина:* бупівакаїну гідрохлорид;

1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду 5 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена або натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

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

**Фармакотерапевтична група.** Препарати для місцевої анестезії. Код АТС N01B B01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Інфільтраційна анестезія у випадках, коли необхідна значна тривалість ефекту, наприклад, для усунення післяопераційного болю.

Тривала провідникова анестезія або епідуральна анестезія у випадках, коли протипоказане додавання адреналіну та небажане застосування сильнодіючих міорелаксантів. Анестезія в акушерстві.

**Протипоказання.**

Гіперчутливість до місцевих анестетиків амідного типу або до інших складових препарату. Бупівакаїн не застосовують для внутрішньовенної регіонарної анестезії (блокада Бієра). Бупівакаїн не застосовують для епідуральної анестезії пацієнтам з вираженою артеріальною гіпотензією, наприклад, у випадку кардіогенного або гіповолемічного шоку. Епідуральна анестезія незалежно від місцевого анестетика, що застосовується, має свої протипоказання, які включають:

- захворювання нервової системи в активній стадії, такі як: менінгіт, поліомієліт, внутрішньочерепний крововилив, підгостра комбінована дегенерація спинного мозку внаслідок перніціозної анемії та пухлин головного та спинного мозку;
- туберкульоз хребта;
- гнійну інфекцію шкіри в місці або поруч із ділянкою проведення люмбарної пункції;
- порушення згортання крові або поточне лікування антикоагулянтами.

**Спосіб застосування та дози.**

Бупівакаїн застосовують лише лікарі з досвідом проведення регіонарної анестезії або під їхнім контролем, у найменших дозах, що дають можливість досягти достатнього ступеня анестезії.

Важливо дотримуватися особливої обережності, включаючи ретельну аспірацію, для запобігання випадкових внутрішньосудинних ін'єкцій.

При *епідуральній анестезії* вводять тестову дозу 3-5 мл бупівакаїну з адреналіном, тому що внутрішньосудинна ін'єкція адреналіну швидко призводить до збільшення частоти серцебиття. Протягом 5 хв після введення тестової дози підтримують вербальний контакт із пацієнтом та проводять періодичні перевірки частоти серцебиття. Крім того, перед введенням загальної дози необхідно провести аспірацію. Загальну дозу вводять повільно, зі швидкістю 25-50 мг/хв, підтримуючи постійний контакт із пацієнтом. При виникненні симптомів інтоксикації введення препарату негайно припиняють.

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

Для *інфільтраційної анестезії* вводять 5-30 мл бупівакаїну по 5 мг/мл (25-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для *міжреберної блокади* вводять по 2-3 мл бупівакаїну по 5 мг/мл (10-15 мг бупівакаїну гідрохлориду) на один нерв до загальної кількості 10 нервів.

Для *блокад великих нервів* (наприклад, епідуральної, сакральної та анестезії плечового сплетіння) вводять 15-30 мл бупівакаїну по 5 мг/мл (75-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для *акушерської анестезії* (наприклад, епідуральної анестезії та каудальної анестезії при піхвових пологах або вакуум-екстракції) вводять 6-10 мл Бупівакаїну по 5 мг/мл (30-50 мг бупівакаїну гідрохлориду). Наведені початкові дози у разі необхідності повторюють кожні 2- 3 години.

Для *епідуральної блокади* (при проведенні кесарева розтину) вводять 15-30 мл бупівакаїну по 5 мг/мл (75-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

У випадку застосування комбінації з опіоїдними засобами дозу бупівакаїну слід знизити.

Протягом періоду введення препарату слід вести регулярні спостереження за артеріальним тиском, частотою серцебиття та можливими симптомами інтоксикації пацієнта. За наявності ознак токсичного ефекту інфузію негайно припиняють.

#### *Максимальні рекомендовані дози*

Максимальну рекомендовану дозу, що застосовують протягом одного й того ж випадку, розраховують за нормою 2 мг/кг, для дорослих максимальна доза становить 30 мл (150 мг бупівакаїну гідрохлориду) протягом 4 год.

Максимальна рекомендована доза для дорослих – 400 мг на добу. Загальну дозу коригують залежно від віку пацієнта, статури та інших значущих обставин.

#### *Порядок роботи з ампулою.*

1. Відокремити одну ампулу від блоку і струснути її, утримуючи за горлечко (Рис. 1).
2. Стиснути ампулу рукою (при цьому не повинно відбуватися виділення препарату) і обертальними рухами звернути і відокремити голівку (Рис. 2).
3. Через отвір, що утворився, негайно з'єднати шприц з ампулою (Рис. 3).
4. Перевернути ампулу і повільно втягнути в шприц її вміст (Рис. 4).
5. Надіти голку на шприц.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3

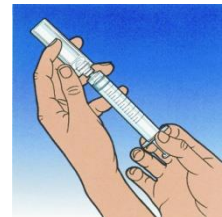


Рис. 4

#### ***Побічні реакції.***

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

*Загальні розлади:* нудота.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок.

*З боку серця:* артеріальна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, зупинка серця, серцева аритмія.

*З боку нервової системи:* парестезія, запаморочення, симптоми токсичності з боку ЦНС (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія), невropатія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, парез та паралпегія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* блювання.

*З боку органів дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* пригнічення дихання.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* затримка сечі.

*З боку органів зору:* двоїння в очах.

### ***Передозування.***

#### ***Симптоми***

Системні токсичні реакції стосуються центральної нервової системи та серцево-судинної системи. Такі реакції можуть бути спричинені високою концентрацією місцевого анестетика в крові, яка зумовлена випадковою внутрішньосудинною ін'єкцією, передозуванням або незвичайно швидкою абсорбцією з сильно васкуляризованих тканин.

Симптоми з боку ЦНС схожі для всіх місцевих анестетиків амідного типу, тоді як серцеві симптоми відрізняються для різних препаратів як кількісно, так і якісно.

Випадкові внутрішньосудинні ін'єкції місцевих анестетиків можуть спричинити негайні (від кількох секунд до кількох хвилин) системні токсичні реакції. У випадку передозування системна токсичність проявляється пізніше (через 15-60 хвилин після ін'єкції) через повільне збільшення концентрації місцевого анестетика в крові.

*Токсичність з боку ЦНС* розвивається поступово, зі збільшенням тяжкості симптомів та реакцій. Перші симптоми зазвичай проявляються як легке запаморочення, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, дзвін у вухах та порушення зору. Ускладнення артикуляції, судомні рухи м'язів або тремор – більш серйозні симптоми, які передують генералізованим судомам. Ці ознаки не слід трактувати як невротичну поведінку. Після цього можуть спостерігатися втрата свідомості та великий епілептичний напад, що тривають від кількох секунд до кількох хвилин. Через підвищену м'язову активність та недостатній газообмін у легенях під час судом швидко розвиваються киснева недостатність та гіперкапнія (підвищений вміст CO<sub>2</sub> у крові). В тяжких випадках також може розвинутися апное. Ацидоз посилює токсичні ефекти місцевих анестетиків.

Одужання залежить від метаболізму місцевого анестетика та його розповсюдження за межі центральної нервової системи і відбувається швидко, за винятком випадків, коли були введені дуже великі кількості препарату.

*Серцево-судинні ефекти* зазвичай становлять більш серйозну загрозу. Цим ефектам зазвичай передують ознаки токсичності з боку центральної нервової системи. Ефекти токсичності можуть маскуватися загальною анестезією або глибокою седацією, яка досягається за допомогою бензодіазепінів або барбітуратів. Як наслідок високих системних концентрацій місцевих анестетиків можуть розвинутися зниження артеріального тиску, брадикардія, аритмія та навіть зупинка серця. Серцево-судинні токсичні ефекти часто пов'язані з пригніченням системи провідності серця та міокарда, яке призводить до зменшення серцевого викиду, артеріальної гіпотензії, AV-блокади, брадикардії та іноді – вентрикулярної аритмії, 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 болюсної 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. Виходячи з цього, пригнічення міокарда може розвинутися навіть як перший симптом інтоксикації.

### Лікування

При виникненні ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків негайно припиняють. Лікування спрямовують на підтримання належної вентиляції легенів, оксигенації та кровообігу. Завжди дають кисень та за потреби проводять штучну вентиляцію легенів. Якщо судоми не припиняються спонтанно через 15-20 секунд, пацієнту вводять внутрішньовенно 1-3 мг/кг тіопенталу натрію, щоб покращити вентиляцію легенів, або вводять внутрішньовенно 0,1 мг/кг діазепаму (цей засіб діє значно повільніше). Тривалі судоми загрожують диханню пацієнта та оксигенації. Ін'єкція міорелаксантів (наприклад, суксаметонію 1 мг/кг) створює більш сприятливі умови для забезпечення вентиляції легенів пацієнта та оксигенації, проте потребує досвіду проведення трахеальної інтубації та штучної вентиляції легенів.

При зниженні артеріального тиску/брадикардії вводять вазопресорні засоби (наприклад, ефедрин 5-10 мг внутрішньовенно, через 2-3 хвилини введення повторюють).

У випадку зупинки кровообігу негайно розпочинають пневмокардіальні реанімаційні заходи. Одночасно з корекцією ацидозу важливо підтримувати належну оксигенацію дихання та кровообігу.

При зупинці серця проводять тривалі реанімаційні заходи.

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

Доказів несприятливого впливу на перебіг вагітності у людини немає, але бупівакаїн не слід застосовувати на ранніх стадіях вагітності, крім випадків, коли вважається, що користь переважатиме ризику.

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

При застосуванні в терапевтичних дозах бупівакаїн проникає в грудне молоко, але в такій невеликій кількості, що ризик впливу на дитину відсутній.

### ***Діти.***

За такими показаннями бупівакаїн дітям не застосовують.

### ***Особливості застосування.***

Перед початком лікування проводять пробу на індивідуальну чутливість.

Процедури із застосуванням регіонарних або місцевих анестетиків, за винятком найпростіших, завжди проводять за наявності обладнання, необхідного для проведення реанімаційних заходів. При проведенні великих блоkad внутрішньовенні катетери встановлюють ще до початку введення місцевого анестетика.

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

Великі блокади периферичних нервів можуть потребувати застосування великих об'ємів місцевого анестетика на сильно васкуляризованих ділянках, часто поблизу великих судин. У таких випадках існує підвищений ризик внутрішньосудинної ін'єкції та/або системної абсорбції, які можуть призвести до високих концентрацій у плазмі.

Як і всі місцеві анестетики, при застосуванні високих доз бупівакаїн може спричинити гострі токсичні ефекти з боку центральної нервової та серцево-судинної систем. Особливо це стосується випадкового внутрішньосудинного введення.

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

- епідуральна анестезія може спричинити пригнічення серцево-судинної функції, особливо у випадках супутньої гіповолемії. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам з порушенням серцево-судинної функції;
- в поодиноких випадках ретробульбарні ін'єкції можуть досягати черепного субарахноїдального простору та спричинити тимчасову сліпоту, серцево-судинну недостатність, апное та судоми. Ці симптоми слід негайно лікувати;
- ретро- та навколобульбарні ін'єкції місцевих анестетиків можуть становити певний ризик розвитку стійкої дисфункції очних м'язів;
- повідомлялося про можливі випадки хондролізу після хірургічних втручань у пацієнтів, які отримували тривалі внутрішньосуглобові інфузії місцевих анестетиків. У більшості випадків хондроліз вражав плечовий суглоб. З огляду на множинні етіологічні фактори та суперечливість наукової літератури стосовно механізму впливу причинно-наслідковий зв'язок не встановлений. З метою хірургічних втручань бупівакаїн не застосовують у вигляді тривалої внутрішньосуглобової інфузії.

Основними причинами є травматичне ураження нервів та/або місцеві токсичні ефекти введеного місцевого анестетика на м'язи та нерви. З цієї причини обирають найнижчу ефективну дозу.

Випадкове інтраваскулярне введення в ділянку шиї та голови може спричинити церебральні симптоми навіть у низьких дозах.

Слід дотримуватися обережності за наявності у пацієнтів АВ-блокади II або III ступеня, оскільки місцеві анестетики можуть знизити провідність міокарда. Пацієнти літнього віку, пацієнти з тяжкими захворюваннями печінки та тяжким порушенням функції нирок або пацієнти у поганому загальному стані також потребують особливої уваги.

Пацієнти, яких лікують антиаритмічними лікарськими засобами III класу (наприклад, аміодароном), повинні перебувати під ретельним наглядом. Крім того, слід враховувати необхідність ЕКГ-моніторингу у таких пацієнтів, оскільки кардіологічні ефекти бупівакаїну та антиаритмічних лікарських засобів III класу можуть бути адитивними.

Епідуральна анестезія може призвести до зниження артеріального тиску та брадикардії. Цей ризик можна зменшити шляхом внутрішньовенного введення кристалоїдного або колоїдного розчину. Зниження артеріального тиску коригують негайно, наприклад, шляхом внутрішньовенного введення ефедрину 5-10 мг, яке за потреби повторюють.

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

Парацервікальна блокада може іноді спричинити брадикардію/тахікардію плода, отже, слід ретельно стежити за серцевим ритмом плода.

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

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

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

Слід дотримуватися обережності при застосуванні бупівакаїну разом з лікарськими засобами, які за структурою подібні до місцевих анестетиків, наприклад, з антиаритмічними засобами класу IV, оскільки їхні токсичні ефекти адитивні.

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Бупівакаїн – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу. Він оборотно блокує провідність імпульсів нервовими волокнами, пригнічуючи транспорт іонів натрію через нервові мембрани. Подібні ефекти також можуть спостерігатися на збуджувальних мембранах мозку та міокарда.

Найбільш значущою властивістю бупівакаїну є значна тривалість його ефекту. Різниця між тривалістю ефекту бупівакаїну в комбінації з адреналіном та без нього відносно невелика. Бупівакаїн особливо придатний для проведення тривалої епідуральної блокади. Низькі концентрації менше впливають на волокна рухових нервів та мають меншу тривалість ефекту, а також можуть бути придатними для тривалого знеболення, наприклад, під час пологів або в післяопераційному періоді.

*Фармакокінетика.* Швидкість абсорбції залежить від дози, шляху введення та перфузії на ділянці введення. Міжреберні блокади призводять до найвищих концентрацій у плазмі (4 мг/л після введення дози 400 мг) завдяки швидкій абсорбції, тоді як підшкірні ін'єкції в ділянку живота призводять до найнижчих концентрацій у плазмі. У дітей швидка абсорбція та високі концентрації у плазмі спостерігаються у випадках каудальної блокади (приблизно 1,0-1,5 мг/л після введення дози 3 мг/кг).

Бупівакаїн демонструє повну та двофазну абсорбцію з епідурального простору, період напіввиведення становить приблизно 7 хв та 6 год у швидкій і повільній фазах абсорбції відповідно. Повільна абсорбція обмежує швидкість виведення бупівакаїну та пояснює, чому період напіввиведення після епідурального застосування більший, ніж після внутрішньовенного введення.

Об'єм розподілу бупівакаїну у рівноважному стані становить приблизно 73 л, коефіцієнт печінкової екстракції – приблизно 0,4, загальний плазмовий кліренс становить 0,58 л/хв, а період напіввиведення – 2,7 год.

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

Зв'язування з білками плазми становить приблизно 96%, зв'язування переважно відбувається 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 незмінною. Це пояснює добру переносимість плазмових концентрацій, які перевищують токсичні рівні.

Бупівакаїн майже повністю метаболізується в печінці переважно шляхом ароматичного гідроксилування до 4-гідроксибупівакаїну та N-деалкілування до РРХ, причому обидва ці шляхи опосередковані цитохромом Р450 3А4. Таким чином, кліренс залежить від печінкової перфузії та активності метаболізуючого ферменту.

Бупівакаїн проходить через плацентарний бар'єр. Концентрація вільного бупівакаїну у матері та плода однакова. Проте загальна плазмозна концентрація нижча у плода, який має нижчий ступінь зв'язування з білками.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

### **Несумісність.**

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

*Термін придатності.* 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 мл в ампулах № 10, № 20, № 50.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

ДЕМО СА ФАРМАСЬЮТИКАЛ ІНДАСТРІ.  
ТОВ «НІКО».

**Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.**

21-й км Національної Дороги Афіни-Ламія, Кріонері Аттика, 14568, Греція.  
Тел.: +30 210 8161802  
E-mail: info@demo.gr

Україна, 86123, Донецька обл., м. Макіївка, вул. Тайожна, 1-1.  
E-mail: office@nikopharm.com.ua

**Заявник.**

ТОВ «НІКО».

**Місцезнаходження заявника.**

Україна, 07850, Київська обл., Бородянський р-н, смт. Клавдієво-Тарасове, вул. Карла  
Маркса, б. 44 б.  
Тел.: +38(095)282-66-10  
E-mail: office@nikopharm.com.ua

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**БУПИВАКАИН**  
**(BUPIVACAINE)**

**Состав:**

*действующее вещество:* бупивакаина гидрохлорид;

1 мл раствора содержит бупивакаина гидрохлорида 5 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, кислота хлористоводородная разбавленная или натрия гидроксид, вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

**Фармакотерапевтическая группа.** Препараты для местной анестезии. Код АТС N01B B01.

**Клинические характеристики.**

**Показания.**

Инфильтрационная анестезия в случаях, когда необходима значительная продолжительность эффекта, например, для устранения послеоперационной боли.

Длительная проводниковая анестезия или эпидуральная анестезия в случаях, когда противопоказано добавление адреналина и нежелательно применение сильнодействующих миорелаксантов. Анестезия в акушерстве.

**Противопоказания.**

Гиперчувствительность к местным анестетикам амидного типа или к другим составляющим препарата.

Бупивакаин не применяют для внутривенной регионарной анестезии (блокада Биера).

Бупивакаин не применяют для эпидуральной анестезии пациентам с выраженной артериальной гипотензией, например, в случае кардиогенного или гиповолемического шока. Эпидуральная анестезия независимо от применяемого местного анестетика, который применяется, имеет свои противопоказания, которые включают:

- заболевания нервной системы в активной стадии, такие как: менингит, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга вследствие пернициозной анемии и опухолей головного и спинного мозга;
- туберкулез позвоночника;
- гнойную инфекцию кожи в месте или рядом с участком проведения люмбарной пункции;
- нарушение свертывания крови или текущее лечение антикоагулянтами.

**Способ применения и дозы.**

Бупивакаин применяют только врачи с опытом проведения регионарной анестезии или под их контролем, в наименьших дозах, позволяющих достичь достаточной степени анестезии.

Важно соблюдать особую осторожность, включая тщательную аспирацию, для предотвращения случайных внутрисосудистых инъекций.

При *эпидуральной анестезии* вводят тестовую дозу 3-5 мл бупивакаина с адреналином, потому что внутрисосудистая инъекция адреналина быстро приводит к увеличению частоты сердцебиения. В течение 5 мин после введения тестовой дозы поддерживают вербальный контакт с пациентом и проводят периодические проверки частоты сердцебиения. Кроме того, перед введением общей дозы необходимо провести



аспирацию. Общую дозу вводят медленно, со скоростью 25-50 мг/мин, поддерживая постоянный контакт с пациентом. При возникновении симптомов интоксикации введение препарата немедленно прекращают.

Ниже приведены рекомендуемые дозы. Дозировку корректируют в зависимости от степени блокады и общего состояния пациента.

Для *инфильтрационной анестезии* вводят 5-30 мл бупивакаина по 5 мг/мл (25-150 мг бупивакаина гидрохлорида).

Для *межреберной блокады* вводят по 2-3 мл бупивакаина по 5 мг/мл (10-15 мг бупивакаина гидрохлорида) на один нерв до общего количества 10 нервов.

Для *блокад больших нервов* (например, эпидуральной, сакральной и анестезии плечевого сплетения) вводят 15-30 мл бупивакаина по 5 мг/мл (75-150 мг бупивакаина гидрохлорида).

Для *акушерской анестезии* (например, эпидуральной анестезии и каудальной анестезии при влагалищных родах или вакуум-экстракции) вводят 6-10 мл Бупивакаина по 5 мг/мл (30-50 мг бупивакаина гидрохлорида). Приведенные начальные дозы при необходимости повторяют каждые 2-3 часа.

Для *эпидуральной блокады* (при проведении кесарева сечения) вводят 15-30 мл бупивакаина по 5 мг/мл (75-150 мг бупивакаина гидрохлорида).

В случае применения комбинации с опиоидными средствами дозу бупивакаина следует снизить.

В течение периода введения препарата следует вести регулярные наблюдения за артериальным давлением, частотой сердцебиения и возможными симптомами интоксикации пациента. При наличии признаков токсического эффекта инфузию немедленно прекращают.

#### *Максимальные рекомендованные дозы*

Максимальную рекомендованную дозу, применяемую в течение одного и того же случая, рассчитывают по норме 2 мг/кг, для взрослых максимальная доза составляет 30 мл (150 мг бупивакаина гидрохлорида) в течение 4 час.

Максимальная рекомендованная доза для взрослых – 400 мг в сутки. Общую дозу корректируют в зависимости от возраста пациента, телосложения и других значимых обстоятельств.

#### *Порядок работы с ампулой.*

1. Отделить одну ампулу от блока и встряхнуть ее, удерживая за горлышко (Рис. 1).
2. Сжать ампулу рукой (при этом не должно происходить вытекание препарата) и вращающими движениями свернуть и отделить головку (Рис. 2).
3. Через образовавшееся отверстие немедленно соединить шприц с ампулой (Рис. 3).
4. Перевернуть ампулу и медленно втянуть в шприц ее содержимое (Рис. 4).
5. Надеть иглу на шприц.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3

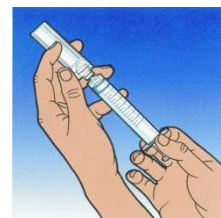


Рис. 4

### ***Побочные реакции.***

Нежелательные эффекты, вызванные самим препаратом, может быть сложно отличить от физиологических эффектов блокады нервов (такие как снижение артериального давления, брадикардия), явлений, вызванных непосредственно иглоочной пункцией (например, повреждение нервов), явлений, косвенной причиной которых стала игольная пункция (в частности эпидуральный абсцесс).

*Общие расстройства:* тошнота.

*Со стороны иммунной системы:* аллергические реакции, в самых тяжелых случаях – анафилактический шок.

*Со стороны сердца:* артериальная гипотензия, брадикардия, артериальная гипертензия, остановка сердца, сердечная аритмия.

*Со стороны нервной системы:* парестезия, головокружение, симптомы токсичности со стороны ЦНС (судороги, околоротовая парестезия, онемение языка, гипераккузия, нарушение зрения, потеря сознания, тремор, головокружение, звон в ушах, дизартрия), невропатия, повреждения периферических нервов, арахноидит, парез и параплегия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* рвота.

*Со стороны органов дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* угнетение дыхания.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* задержка мочи.

*Со стороны органов зрения:* двоение в глазах.

### ***Передозировка.***

#### ***Симптомы***

Системные токсические реакции касаются центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Такие реакции могут быть вызваны высокой концентрацией местного анестетика в крови, которая обусловлена случайной внутрисосудистой инъекцией, передозировкой или необычно быстрой абсорбцией из сильно васкуляризированных тканей.

Симптомы со стороны ЦНС сходны для всех местных анестетиков амидного типа, тогда как сердечные симптомы отличаются для разных препаратов как количественно, так и качественно.

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

*Токсичность со стороны ЦНС* развивается постепенно, с увеличением тяжести симптомов и реакций. Первые симптомы обычно проявляются как легкое головокружение, околоротовая парестезия, онемение языка, гипераккузия, звон в ушах и нарушение зрения. Осложнение артикуляции, судорожные движения мышц или тремор – более серьезные симптомы, которые предшествуют генерализованным судорогам. Эти признаки не следует трактовать как невротическое поведение. После этого могут наблюдаться потеря сознания и большой эпилептический припадок, которые длятся от нескольких секунд до нескольких минут. Из-за повышенной мышечной активности и недостаточного газообмена в легких во время судорог быстро развиваются кислородная недостаточность и гиперкапния (повышенное содержание CO<sub>2</sub> в крови). В тяжелых случаях также может развиваться апноэ. Ацидоз усиливает токсические эффекты местных анестетиков.

Выздоровление зависит от метаболизма местного анестетика и его распространения за пределы центральной нервной системы и происходит быстро, за исключением случаев, когда были введены очень большие количества препарата.

*Сердечно-сосудистые эффекты* обычно составляют более серьезную угрозу. Этим эффектам обычно предшествуют признаки токсичности со стороны центральной нервной

системы. Эффекты токсичности могут маскироваться общей анестезией или глубокой седацией, которая достигается с помощью бензодиазепинов или барбитуратов. 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, которое приводит к уменьшению сердечного выброса, артериальной гипотензии, АВ-блокаде, брадикардии и иногда – вентрикулярной аритмии, включая вентрикулярную тахикардию, вентрикулярную фибрилляцию и остановку сердца. Этим состояниям часто предшествуют признаки тяжелой токсичности со стороны ЦНС, например, в виде конвульсий, однако в редких случаях остановка сердца наступала без предварительных эффектов со стороны ЦНС. После очень быстрой внутривенной болюсной 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. Исходя из этого, угнетение миокарда может развиваться даже как первый симптом интоксикации.

### Лечение

При возникновении признаков острой системной токсичности применение местных анестетиков немедленно прекращают. Лечение направляют на поддержание надлежащей вентиляции легких, оксигенации и кровообращения. Всегда дают кислород и при необходимости проводят искусственную вентиляцию легких. Если судороги не прекращаются спонтанно через 15-20 секунд, пациенту вводят внутривенно 1-3 мг/кг тиопентала натрия, чтобы улучшить вентиляцию легких, или вводят внутривенно 0,1 мг/кг диазепам (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 пациента и оксигенации, однако требует опыта проведения трахеальной интубации и искусственной вентиляции легких.

При снижении артериального давления/брадикардии вводят вазопрессорные средства (например, эфедрин 5-10 мг внутривенно, через 2-3 минуты введение повторяют).

В случае остановки кровообращения немедленно начинают пневмокардиальные реанимационные мероприятия. Одновременно с коррекцией ацидоза важно поддерживать надлежащую оксигенацию дыхания и кровообращения.

При остановке сердца проводят длительные реанимационные мероприятия.

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

Доказательств неблагоприятного влияния на течение беременности у человека нет, но бупивакаин не следует применять на ранних стадиях беременности, кроме случаев, когда считается, что польза будет превышать риски.

Появление нежелательных эффектов у плода, обусловленных местной анестезией, таких как брадикардия плода, наиболее явно наблюдалась при проведении парацервикальной блок-анестезии. Такие эффекты могут быть обусловлены высокими концентрациями анестетика, достигающими плода (см. раздел «Особенности применения»).

При применении в терапевтических дозах бупивакаин проникает в грудное молоко, но в таком небольшом количестве, что риск воздействия на ребенка отсутствует.

### ***Дети.***

При таких показаниях детям бупивакаин не применяют.

### ***Особенности применения.***

Перед началом лечения проводят пробу на индивидуальную чувствительность.

Процедуры с применением регионарных или местных анестетиков, за исключением простейших, всегда проводят при наличии оборудования, необходимого для проведения реанимационных мероприятий. При проведении больших блокад внутривенные катетеры устанавливают еще до начала введения местного анестетика.

Сообщалось об остановке сердца и смерти при применении бупивакаина для эпидуральной анестезии или блокады периферических нервов. В некоторых случаях реанимация была затруднена или невозможна, несмотря на адекватную терапию.

Большие блокады периферических нервов могут нуждаться в применении больших объемов местного анестетика на сильно васкуляризированных участках, зачастую вблизи крупных сосудов. В таких случаях существует повышенный риск внутрисосудистой инъекции и/или системной абсорбции, которые могут привести к высоким концентрациям в плазме.

Как и все местные анестетики, при применении высоких доз бупивакаин может вызвать острые токсические эффекты со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Особенно это касается случайного внутрисосудистого введения.

Некоторые методики регионарной анестезии могут быть связаны с тяжелыми побочными реакциями:

- эпидуральная анестезия может вызвать угнетение сердечно-сосудистой функции, особенно в случаях сопутствующей гиповолемии. Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с нарушением сердечно-сосудистой функции;
- в единичных случаях ретробульбарные инъекции могут достигать черепного субарахноидального пространства и вызывать временную слепоту, сердечно-сосудистую недостаточность, апноэ и судороги. Эти симптомы следует немедленно лечить;
- ретро- и околубульбарные инъекции местных анестетиков могут представлять определенный риск развития устойчивой дисфункции глазных мышц;
- сообщалось о возможных случаях хондролиза после хирургических вмешательств у пациентов, получавших длительные внутрисуставные инфузии местных анестетиков. В большинстве случаев хондролиз поражал плечевой сустав. Ввиду множественных этиологических факторов и противоречивости научной литературы относительно механизма воздействия причинно-следственная связь не установлена. С целью хирургических вмешательств бупивакаин не применяют в виде длительной внутрисуставной инфузии.

Основными причинами являются травматические поражения нервов и/или местные токсические эффекты введенного местного анестетика на мышцы и нервы. По этой причине выбирают самую низкую эффективную дозу.

Случайное интраваскулярное введение в область шеи и головы может вызвать церебральные симптомы даже в низких дозах.

Следует соблюдать осторожность при наличии у пациентов АВ-блокады II или III степени, поскольку местные анестетики могут снизить проводимость миокарда. Пациенты пожилого возраста, пациенты с тяжелыми заболеваниями печени и тяжелыми нарушениями функции почек или пациенты в плохом общем состоянии также требуют особого внимания.

Пациенты, которых лечат антиаритмическими лекарственными средствами III класса (например, амиодароном), должны находиться под тщательным наблюдением. Кроме того, следует учитывать необходимость ЭКГ-мониторинга у таких пациентов, поскольку кардиологические эффекты бупивакаина и антиаритмических лекарственных средств III класса могут быть аддитивными.

Эпидуральная анестезия может привести к снижению артериального давления и брадикардии. Этот риск можно уменьшить путем внутривенного введения кристаллоидного или коллоидного раствора. Снижение артериального давления корректируют немедленно, например, путем внутривенного введения эфедрина 5-10 мг, которое при необходимости повторяют. Эпидуральная анестезия может вызвать паралич межреберных мышц и ухудшение дыхания у пациентов с плевральным выпотом. У больных с септициемией увеличивается риск развития интраспинальных абсцессов, особенно в послеоперационном периоде.

Парацervикальная блокада может иногда вызывать брадикардию/тахикардию плода, поэтому следует тщательно следить за сердечным ритмом плода.

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

В зависимости от дозы и способа применения бупивакаин может оказывать временный эффект на движение и координацию.

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

Следует соблюдать осторожность при применении бупивакаина вместе с лекарственными средствами, по структуре сходными с местными анестетиками, например, с антиаритмическими средствами класса IV, поскольку их токсические эффекты аддитивны. Специфические исследования взаимодействий между местными анестетиками и антиаритмическими средствами класса III (например, амиодароном) не проводились, однако в случае их одновременного применения рекомендуется соблюдать осторожность.

### **Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.** Бупивакаин – местный анестетик длительного действия амидного типа. Он обратимо блокирует проводимость импульсов нервными волокнами, подавляя транспорт ионов натрия через нервные мембраны. Подобные эффекты могут также наблюдаться на возбуждающих мембранах мозга и миокарда.

Наиболее значимым свойством бупивакаина является значительная продолжительность его эффекта. Разница между продолжительностью эффекта бупивакаина в сочетании с адреналином и без него относительно небольшая. Бупивакаин особенно пригоден для проведения длительной эпидуральной блокады. Низкие концентрации меньше влияют на волокна двигательных нервов и имеют меньшую продолжительность эффекта, а также могут быть пригодными для длительного обезболивания, например, во время родов или в послеоперационном периоде.

**Фармакокинетика.** Скорость абсорбции зависит от дозы, пути введения и перфузии на участке введения. Межреберные блокады приводят к самым высоким концентрациям в плазме (4 мг/л после введения дозы 400 мг) благодаря быстрой абсорбции, тогда как подкожные инъекции в область живота приводят к самым низким концентрациям в плазме. У детей быстрая абсорбция и высокие концентрации в плазме наблюдаются в случаях каудальной блокады (примерно 1,0-1,5 мг/л после введения дозы 3 мг/кг).

Бупивакаин демонстрирует полную и двухфазную абсорбцию из эпидурального пространства, период полувыведения составляет приблизительно 7 мин и 6 час в быстрой и медленной фазах абсорбции соответственно. Медленная абсорбция ограничивает

скорость выведения бупивакаина и объясняет, почему период полувыведения после эпидурального применения больше, чем после внутривенного введения.

Объем распределения бупивакаина в равновесном состоянии составляет около 73 л, коэффициент печеночной экстракции – примерно 0,4, общий плазменный клиренс составляет 0,58 л/мин, а период полувыведения – 2,7 ч.

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

Связывание с белками плазмы составляет приблизительно 96%, связывание преимущественно происходит 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, превышающих токсические уровни.

Бупивакаин почти полностью метаболизируется в печени преимущественно путем ароматического гидроксирования до 4-гидроксипупивакаина и N-деалкилирования до РРХ, причем оба эти пути являются опосредованными цитохромом Р450 3А4. Таким образом, клиренс зависит от печеночной перфузии и активности метаболизирующего фермента.

Бупивакаин проходит через плацентарный барьер. Концентрация свободного бупивакаина у матери и плода одинакова. Однако общая плазменная концентрация ниже у плода, который имеет низшую степень связывания с белками.

#### **Фармацевтические характеристики.**

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

#### **Несовместимость.**

Алкализация может вызвать осадок, поскольку бупивакаин мало растворим при рН выше 6,5.

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 мл в ампулах № 10, № 20, № 50.

**Категория отпуска.** По рецепту.

#### **Производители.**

ДЕМО СА ФАРМАСЬЮТИКАЛ ИНДАСТРИ.  
ООО «НИКО».

#### **Местонахождение производителей и адреса места осуществления их деятельности.**

21-й км Национальной Дороги Афины-Ламия, Крионери Аттика, 14568, Греция.

Тел.: +30 210 8161802

E-mail: info@demo.gr

Украина, 86123, Донецкая обл., г. Макеевка, ул. Таёжная, 1-1.

E-mail: office@nikopharm.com.ua

**Заявитель.**  
ООО «НИКО».

**Местонахождение заявителя.**

Украина, 07850, Киевская обл., Бородянский р-н, пгт. Клавдиево-Тарасово, ул. Карла  
Маркса, д. 44 б.

Тел.: +38(095)282-66-10

E-mail: [office@nikopharm.com.ua](mailto:office@nikopharm.com.ua)

**INSTRUCTION  
for Medical Use  
BUPIVACAINE**

***Composition:***

1 ml of the solution contains 5 mg of bupivacaine hydrochloride;

*Excipients:* sodium chloride, hydrochloric acid dilute or sodium hydroxide, water for injections.

**Pharmaceutical form.** Solution for injection.

**Pharmacotherapeutic group.** Local anesthetics. ATC Code N01B B01.

**Clinical performance.**

***Indications.***

Infiltration anesthesia if long-lasting effect is needed, for example, to eliminate post-operative pain.

Long-lasting conduction and epidural anesthesia when adrenaline administration is contraindicated or superpotent muscle relaxants are not recommended.

***Contraindications.***

Hypersensitivity to the local anesthetics of amide type or to any other component of the product. Bupivacaine is not used for intravenous regional anesthesia (Bier block). Bupivacaine should not be used as epidural anesthetic by the patients having frank arterial hypotension, for example, at cardiogenic or hypovolemic shock.

Regardless any local anesthetic, epidural anesthesia has its own general contraindications, which include:

- active central nervous system diseases, such as meningitis, poliomyelitis, intracranial hemorrhage, subacute compound degeneration of spinal cord caused by pernicious anesthesia and brain or spinal tumors;
- spinal tuberculosis;
- pyogenic infection of the skin at or adjacent to the site of puncture;
- coagulation diseases or ongoing anticoagulation treatment.

***Posology and method of administration.***

Bupivacaine should be applied only by the doctors having the relevant experience in conduction anesthesia or under their control. Administer the minimum doses which enable to reach the proper degree of anesthesia. It is important to follow all necessary precaution measures, including careful aspiration, in order to avoid accidental intravascular injections.

In case of *epidural anesthesia*, the test dose of 3-5 ml of bupivacaine with adrenaline is administered, as intravascular injection with adrenaline can rapidly increase the cardiac rate.

For the next 5 minutes, a physician should maintain verbal contact with the patient and perform perioral monitoring of heart rhythm. Moreover, aspiration is needed before administration of the general dose. The general dose should be slowly administered at the rate of 25-50 mg/minute and ongoing contact with patient should be maintained. If intoxication symptoms occur, the product's administration shall be immediately interrupted. Below are the recommended doses for the patients; a dose should be adjusted taking into account the block grade and the general patient's condition.



*Infiltration anesthesia:* 5-30 ml of bupivacaine, 5 mg/ml (25-150 mg of bupivacaine hydrochloride).

*Intercostal block:* 2-3 ml of bupivacaine, 5 mg/ml (10-15 mg of bupivacaine hydrochloride) per each nerve, 10 nerves total.

*Block of large nerves* (for example, epidural, sacral anesthesia and shoulder anesthesia): 15-30 ml of bupivacaine, 5 mg/ml (75-150 mg of bupivacaine hydrochloride).

*Obstetric anesthesia* (for example, epidural anesthesia, caudal anesthesia at vaginal delivery or vacuum extraction): 6-10 ml of bupivacaine, 5 mg/ml (30-50 mg of bupivacaine hydrochloride). If needed, these initial doses may be repeated each 2-3 hours.

*Epidural block* (caesarean section): 15-30 ml of bupivacaine, 5 mg/ml 975-150 mg of bupivacaine hydrochloride).

If product is used in combination with opiates, the dose of bupivacaine should be reduced.

In the course of the product's administration, a physician should monitor the patient's arterial pressure, heart rate and possible intoxication symptoms. If toxic effect occurs, infusion should be immediately interrupted.

#### *Maximum recommended doses*

The maximum recommended dose which is administered at the same case is calculated based on the rate of 2 mg/kg. For adult patients, the maximum dose should be 30 ml (150 mg of bupivacaine hydrochloride) within 4 hours.

The maximum recommended dose for adult patients should be 400 mg per day. The general dose can be adjusted based on patient's age, body type and other important factors.

#### *Application of the ampule*



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

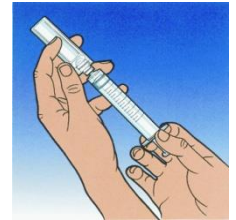


Fig. 4

1. Separate one ampoule from the block and shake the contents gently, holding the ampoule by its neck. (Fig. 1).
2. Squeeze the ampoule in your hand (the product leakage shall not occur) and remove the cap by rotating it. (Fig. 2).
3. Immediately put a syringe in the ampoule through the obtained hole. (Fig. 3).
4. Turn the ampoule over and slowly suck the liquid in the syringe. (Fig. 4).
5. Put a needle on the syringe.

#### *Adverse reactions.*

Adverse reactions caused by the drug are difficult to distinguish from the physiological effects of the nerve block (e.g. decrease in blood pressure, bradycardia). Moreover, it is difficult to distinguish the events caused directly (e.g. nerve injury) or indirectly (e.g. epidural abscess) by needle puncture.

*General disorders:* nausea

*Immune system disorders:* allergic reactions, anaphylactic shock.

*Cardiac disorders:* arterial hypotension, bradycardia, arterial hypertension, cardiac arrest, arrhythmia.

*Nervous system disorders:* paresthesia, dizziness, central nervous system toxicity symptoms (convulsions, perioral paresthesia, tongue numbness, hyperacusia, vision disorder, faint, tremor, dizziness, tinnitus, dysarthria), neuropathy, peripheral nerves injury, arachnoidite, paresis and paraplegia.

*Gastrointestinal disorders:* vomiting.

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* respiratory depression

*Renal and urinary disorders:* urinary retention, urinary incontinence

*Vision disorders:* double vision.

### ***Overdose.***

#### ***Symptoms***

Systemic toxic reactions are related to central nervous system and cardio-vascular system as well. Such reactions may be caused by high concentration of a local anesthetic in blood, which in its turn is caused by accidental vascular injection, overdose or rapid absorption from highly vascularized tissues.

The symptoms of the central nervous system disorders are similar for all anesthetics of amid type, while heart disorders symptoms vary for each product both qualitatively and quantitatively. Accidental intravenous injections of local anesthetics may cause immediate (from several seconds to several minutes) systemic toxic reactions. If product is overdosed, systemic toxicity can appear later (15-60 minutes after the injection) due to slow reduction of concentration of anesthetic in blood.

*Central nervous system toxicity* has gradual development and is characterized with increase of severity of its symptoms and reactions. The first symptoms are manifested in the form of slight dizziness, perioral paresthesia, tongue numbness, hyperacusia, tinnitus and vision disorder. Difficulties with articulation, muscular convulsions or tremor are more serious symptoms which are followed by generalized convulsions. Such symptoms should not be deemed as neurotic behavior. After that, a physician may observe faint and generalized epilepsy lasting from several seconds to several minutes. Due to the high muscle activity and insufficient ventilation, hypoxia and hypercapnia (increase of CO<sub>2</sub> concentration in blood) may rapidly develop during convulsions. In severe cases, apnea may develop. Acidosis can strengthen toxic effects of the local anesthetics.

The patient's recovery depends on metabolism of the local anesthetic and it has rapid expansion beyond the central nervous system, except in cases where high doses of the product were administered.

*Cardiovascular effects* are usually more dangerous. These effects are usually preceded with the central nervous system toxicity. Toxic effects may be absconded with general anesthesia or deep sedation which is reached with the help of benzodiazepines and barbiturates. Due to the high systemic concentrations of the local anesthetics, a patient may face decrease of arterial pressure, bradycardia, arrhythmia and even cardiac arrest. Cardiovascular toxic effects are related to depression of the cardiac and myocardium conduction, which leads to decrease of cardiac output, arterial hypotension, AV-block, bradycardia and sometimes –to ventricular arrhythmia, including ventricular tachycardia, ventricular fibrillation and cardiac arrest. These symptoms are usually preceded with the symptoms of severe central nervous system toxicity, for example, convulsions, but sometimes cardiac arrest may occur without any effects of the central nervous system. A very rapid intravenous and painful injection into the coronary vessels may lead to such high concentration of bupivacaine in blood that impact in blood circulation system can be reached independently or prior to any effect from the central nervous system.

### *Treatment of complications*

In case of acute systemic toxicity, immediately discontinue the use of local anesthetics. The treatment should be aimed at maintenance of the proper ventilation, oxygenation and blood circulation. Always ensure proper oxygen delivery and controlled ventilation, if needed. Should convulsions last more than 15-20 seconds, inject 1-3 mg/kg of thiopental sodium in order to facilitate ventilation, or 0.1 mg/kg of diazepam (which has much slower effect). Long-lasting convulsions carry a threat for normal respiration and oxygenation. Injection of neuromuscular blockers (e.g. succinylcholine 1mg/kg) helps to ensure lung ventilation and oxygenation, however, it requires the relevant experience in tracheal intubation and controlled ventilation.

Hypotension/bradycardia should be treated with vasopressors (e.g. ephedrine 10–15 mg intravenously, if needed, repeated the injection 2-3 minutes later). Circulatory arrest should be immediately treated with cardiopulmonary measures. Among with the acidosis elimination, it is vital to ensure blood oxygenation, respiration and blood circulation.

In case of treatment of systemic toxicity in children, use the doses based on children's age and body weight.

Cardiac arrest should be treated with long-lasting resuscitation measures.

### *Pregnancy and lactation.*

There is no evidence of untoward effects in human pregnancy. However, bupivacaine should not be used for women with early pregnancy, except when benefit outweighs the risks.

Adverse reactions in foetus caused by local anesthesia, such as bradycardia, are mostly demonstrated during the paracervical block anesthesia. Such effects could be caused by high concentration of anesthetic which reaches the foetus (see. the section "Special warnings and precautions for use").

Bupivacaine enters the mother's milk, but in such small quantities that there is generally no risk of affecting the child at therapeutic dose levels.

### *Children.*

Based on the indications for use, Bupivacaine may not be used in children

### *Special warnings and precautions for use*

Before conducting the treatment, sensitivity test is required.

Regional or local anesthetic procedures should always be performed in a properly equipped and staffed area.

When performing the large blockades, intravenous catheters should be put before administration of the local anesthetics.

It has been reported about cardiac arrest and death which were caused by bupivacaine for epidural anesthesia and peripheral nerves' blockade. In some cases resuscitation measures were complicated or impossible, even when adequate therapy was performed.

Large blockades of peripheral nerves may require large volumes of the local anesthetics applied on highly vascularized areas, mostly close to the large vessels. Thus, there is a high risk of intravascular injection and/or systemic absorption which may lead to the high concentrations in plasma.

Like all local anesthetic drugs, bupivacaine may cause acute toxicity effects on the central nervous and cardiovascular systems. This is especially the case after unintentional intravascular administration.

Some method of regional anesthesia may be related to severe adverse reactions:

- epidural anesthesia can cause depression of the cardiovascular function, especial at concurrent hypovolemia. Patients with cardiovascular dysfunction should administer the product with due caution;
- in some cases retrobulbar injections may reach cranial subarachnoid cavity and cause temporary blindness, cardiovascular failure, apnea and convulsions. These symptoms should be treated immediately;
- retro- and peribulbar injections of local anesthetics can bring the risk of ocular dysfunction;
- it has been reported about the possibilities of chondrolysis which occurred after surgical intervention among the patients who received long-lasting intra-articular infusions of local anesthetics. In general, chondrolysis affects shoulder joint. With account to the various etiological factors and inconsistency of literature data regarding influence mechanisms, cause-effect relationship was not detected. With the aim of surgical interventions, bupivacaine is not used as the long-lasting intra-articular infusion.

The main reasons are nerve injuries and/or local toxic effects of local anesthetic to muscle and nerves. Therefore, the lowest effective dose should be administered by the patients.

Accidental intravascular administration into the neck or head area may cause cerebral symptoms even in low doses.

Special precaution should be kept in cases when patients have AV-block of II or III grade, because local anesthetics can reduce the myocardium conductivity. Elderly patients, patients having severe liver and kidney disorders or patients in poor general condition also need special attention.

Patients treated with anti-arrhythmic drugs class III (e.g. amiodarone) should be kept under close surveillance and ECG monitoring considered, since cardiac effects may be additive.

Epidural anesthesia may lead to arterial pressure reduction and bradycardia. Such risk may be reduced through intravenous injection of crystalloid and colloid or solution. Low pressure should be treated immediately, for example through intravenous administration of ephedrine 5-10 mg, which may be repeated if needed.

Epidural anesthesia may cause paralysis of intercostal muscles and respiratory impairment among the patients having pleural exudate. Patients with septic disease have a risk of intraspinal abscess, especially at post-operative period.

Paracervical block anesthesia may sometimes cause bradycardia/tachycardia of fetus. Thus, fetus heart rhythm should be carefully observed.

#### ***Effects on ability to drive and use machines.***

Depending on dose and administration mode, bupivacaine may have temporary effect on body movements and coordination.

#### ***Interaction with other medicinal products and other forms of interaction.***

Bupivacaine should be used with caution in patients receiving other products structurally similar to local anesthetics, for example, anti-arrhythmic products of IB class, since their effects are additive.

Specific interaction studies with local anesthetics and anti-arrhythmic drugs class III (e.g. amiodarone) have not been performed, but caution is advised

#### ***Pharmacological properties.***

***Pharmacodynamic properties.*** Bupivacaine is the long acting local anesthetic of amide type.

Bupivacaine has revertible action and blocks the impulses which pass through nerve fibers by inhibiting the transport of sodium ions through neural membranes. Similar affects may be observed in activated membranes of the brain and cardiac muscle.

The most important quality of bupivacaine is its long-lasting effect. There is a slight difference between bupivacaine effect in combination with adrenaline and without it. Bupivacaine is specially suitable for the long-lasting epidural block. Low concentrations have lower influence upon motor nerves and have lower duration and may be suitable for the long-lasting pain control, for example during labors or post-operative period.

*Pharmacokinetic properties.* Absorption rate depends on dosage, administration mode and perfusion on the administration area. Intercostal block leads to the higher concentrations in plasma (4 mg/l after administration of 400 mg) due to the fast absorption, while injections into the abdominal region lead to lower concentrations in plasma. In children patients, fast absorption and high concentrations in plasma happen during caudal block (approximately 1.0-1.5 mg after administration of 3 mg/kg dose).

Bupivacaine demonstrates full and double-phase absorption from epidural area, half-life period is nearly 7 minutes and 6 hours for fast and slow phases respectively. Slow absorption limits recovery of bupivacaine and this is the reason why half-life after epidural application requires more time than intravenous injection.

Steady state volume distribution is approximately 73 l, liver extraction ratio is 0.4, general plasma clearance is 0.58 l/min and half-life period is 2,7 hours.

Half-life period in newborns is 8 hours longer than in adults. Children of 3 months and older have the same half-life period as adults.

Binding with plasma proteins is approximately 96%, bupivacaine usually binds with  $\alpha$ 1-globulin. After significant surgical intervention, the above protein may increase and cause larger plasma concentration of bupivacaine. However, concentration of unbound proteins remains unchanged. That is why there is a good tolerance to plasma concentrations which are above the toxic levels.

Bupivacaine is almost completely metabolized in liver mostly through aromatic hydroxylation to 4-hydroxybupivacaine and N-dealkylation to PPX. Moreover, those two ways are mediated with cytochrome P450 3A4. Thus, clearance depends on liver perfusion and metabolizing enzyme activity.

Bupivacaine passes the placental barrier. Concentration of free bupivacaine is the same in mother and fetus. However, the general plasma concentration is lower in fetus having the lower degree of binding with the proteins.

### **Pharmaceutical particulars.**

*Physical and chemical properties:* clear colorless liquid.

#### ***Incompatibilities***

Alkalization may cause precipitate, since bupivacaine is slightly soluble at pH over 6.5.

*Shelf life.* 2 years.

#### ***Storage conditions.***

Store in original package at the temperature not above 25°C. Keep away from children. Do not freeze.

*Package.* 10 ml in ampules No. 10, No.20, No.50.

*Prescription category.* Following the doctor's prescription.

### **Manufacturers**

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY.

NIKO LLC.

**Location of manufacturers and their postal address.**

21st km National Road Athens-Lamia, 14568, Krioneri, Attica, Greece

Telephone: +30 210 8161802

E-mail: info@demo.gr

4A Fesenkivska St., Kharkiv, 61068, Ukraine

Telephone: +38 (095) 282-66-10

E-mail: office@nikopharm.com.ua

**Date of the last revision of the text.**