

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Буванестин®**

**Регистрационный номер:**

**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:** анестетики; местные анестетики; амиды

**Код АТХ:** N01BB01

**Фармакологические свойства**

Относительная плотность при температуре 20 °С составляет 1,004 (1,000 при температуре 37 °С).

**Фармакодинамика**

Бупивакаин – местный анестетик амидного типа. При интратекальном введении эффект наступает быстро, а его продолжительность варьирует от средней до длительной. Длительность эффекта зависит от дозы.

Бупивакаин обратимо угнетает проведение импульсов по нервному волокну за счет блокирования прохождения ионов натрия через клеточную мембрану.

По сравнению с цереброспинальной жидкостью Буванестин® представляет собой слабый гипербарический раствор при температуре 20 °С и обладает свойствами слабого гипобарического раствора при температуре 37 °С. В целом раствор препарата можно рассматривать как изобарический, поскольку на его распространение в субарахноидальном пространстве незначительно влияет сила тяжести.

По сравнению с препаратами бупивакаина, содержащими декстрозу и обладающими свойствами гипербарического раствора, Буванестин® имеет менее предсказуемый уровень блокады и большую длительность эффекта.

**Фармакокинетика**

Бупивакаин имеет показатель рКа – 8,2, коэффициент разделения 346 (при 25 °С в среде н-октанол/фосфатный буфер рН 7,4). Фармакологическая активность метаболитов ниже по сравнению с бупивакаином.

Бупивакаин полностью абсорбируется из субарахноидального пространства; абсорбция носит двухфазный характер, период полувыведения для двух фаз составляет соответственно 50 и 408 минут. Медленная элиминация бупивакаина определяется наличием медленной фазы абсорбции, что объясняет более длительный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) после эпидурального введения по сравнению с внутривенным введением.

Концентрация бупивакаина в плазме крови после интратекальной блокады ниже по сравнению с другими видами регионарной анестезии, так как для интратекальной анестезии требуются

меньшие дозы препарата. В целом, увеличение максимальной концентрации препарата в плазме крови составляет около 0,4 мг/л на каждые введенные 100 мг препарата. Это означает, что доза 20 мг создает концентрацию в плазме крови приблизительно 0,1 мг/л.

После внутривенного введения общий плазменный клиренс бупивакаина составляет 0,58 л/мин, объем распределения в равновесном состоянии 73 л, конечный период полувыведения 2,7 часа, промежуточный показатель печеночной экстракции около 0,38 после в/в введения. Бупивакаин в основном связывается с  $\alpha$ 1-кислыми гликопротеинами плазмы (связывание с белками плазмы – 96 %).

Клиренс бупивакаина практически полностью обусловлен метаболизмом препарата в печени и более чувствителен к изменениям активности печеночных ферментов, чем к печеночной перфузии.

Бупивакаин легко проникает через плацентарный барьер с быстрым достижением равновесия по несвязанной фракции. Степень связывания с белками плазмы в кровотоке плода ниже, чем у матери, что приводит к более низким концентрациям препарата в плазме крови плода по сравнению с общей концентрацией препарата в плазме крови матери.

Бупивакаин проникает в грудное молоко в незначительных количествах, не представляющих опасности для ребенка.

Бупивакаин подвергается метаболизму в печени, главным образом, путем ароматического гидроксилирования до 4-гидрокси-бупивакаина и N-деалкилирования до пипеколилксилидина (PPX), с участием ферментов цитохрома P4503A4. Около 1 % бупивакаина экскретируется с мочой в неизменном виде в течение суток после введения, и приблизительно 5 % в виде PPX. Концентрация PPX и 4-гидрокси-бупивакаина в плазме во время и после продленного введения бупивакаина низкая по отношению к введенной дозе препарата.

### **Показания к применению**

Буванестин® показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 лет.

- Спинальная анестезия.
- Интратекальная (субарахноидальная, спинальная) анестезия при хирургических вмешательствах и акушерских операциях.
- При операциях на нижних конечностях, включая тазобедренный сустав, продолжительность которых составляет 1,5–4 часа.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бупивакаину, другим местным анестетикам амидного типа или любому из вспомогательных веществ.
- Внутривенная регионарная анестезия (блокада Бира), так как случайное попадание бупивакаина в системный кровоток может вызвать острую системную токсичность.

Следует принять во внимание общие противопоказания к проведению интратекальной анестезии:

- острые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как менингит, новообразование, полиомиелит, повышение или подозрение на повышенное внутричерепное давление, внутричерепное кровоизлияние;
- сужение спинального канала и заболевания позвоночника в фазе обострения (например, спондилит, туберкулез, опухоль) или недавняя травма (например, перелом) позвоночника;
- септицемия;

- пернициозная анемия с подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга;
- гнойничковое поражение кожи в месте предполагаемой пункции или граничащее с местом пункции;
- кардиогенный или гиповолемический шок, сердечная недостаточность;
- нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия (за исключением низких доз гепарина);
- специфические сердечно-сосудистые заболевания миокардиального, ишемического или клапанного происхождения, если проводимая процедура потребует сенсорного блока Т6.

### **С осторожностью**

- у пациентов пожилого возраста;
- у женщин на поздних сроках беременности;
- общее тяжелое состояние: у пациентов с ацидозом или гипоксией существует повышенный риск развития тяжелых токсических реакций со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы;
- прогрессирующие заболевания печени или тяжелые нарушения функции почек;
- частичная или полная атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада), ввиду угнетения местными анестетиками проводимости миокарда;
- совместное применение с антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодарон), требующее пристального наблюдения и контроля электрокардиограммы (ЭКГ), ввиду потенцирования сердечных эффектов;
- совместное применение с другими местными анестетиками или с препаратами, имеющими структурное сходство с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты Ib класса (например, лидокаин, мексилетин);
- гиповолемия, из-за риска развития внезапной и тяжелой гипотензии, независимо от используемого местного анестетика. Гипотензия после интратекальной анестезии чаще встречается у взрослых, чем у детей в возрасте до 8 лет.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### **Беременность**

Буванестин® можно назначать во время беременности.

Бупивакаин использовался у большого количества беременных женщин и женщин детородного возраста. Влияния препарата на репродуктивную функцию или повышение частоты пороков развития отмечено не было (см. раздел «Фармакокинетика»). У пациенток на поздних сроках беременности рекомендуется использовать уменьшенные дозы препарата из-за риска угнетения дыхания новорожденных, артериальной гипотензии и брадикардии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### **Период грудного вскармливания**

Буванестин® можно назначать во время грудного вскармливания. Бупивакаин проникает в грудное молоко в незначительных количествах, не представляющих опасности для ребенка при применении препарата в терапевтических дозах.

### **Способ применения и дозы**

Дозы, приведенные ниже, являются ориентировочными для взрослых пациентов. Дозу следуют корректировать индивидуально для каждого конкретного пациента. За информацией об индивидуальных потребностях пациентов и о факторах, влияющих на технику проведения

блокады, следует обратиться к стандартным руководствам. Необходимо использовать наименьшую из возможных доз для достижения адекватной анестезии.

У пациентов пожилого возраста и женщин на поздних сроках беременности следует использовать препарат в уменьшенной дозе, снизив ее на 20-30 % (см. раздел «Особые указания»).

#### Рекомендуемые дозы препарата Буванестин® у взрослых

| Показание                                                                  | Доза, мл | Доза, мг | Начало действия, мин (примерно) | Длительность действия, ч (примерно) |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|----------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Хирургические операции на нижних конечностях, включая тазобедренный сустав | 2–4      | 10–20    | 5–8                             | 1,5–4                               |

В настоящее время нет опыта клинического применения доз выше 20 мг.

До начала введения препарата Буванестин® необходимо установить венозный катетер.

Следует вводить спинальную инъекцию только после точного определения субарахноидального пространства путем люмбальной пункции (прозрачная спинномозговая жидкость вытекает из иглы для спинальной анестезии или наблюдается при аспирации). В случае неудачной пункции другая попытка ввести лекарственный препарат может быть предпринята только в случае его введения на другом уровне и в меньшем объеме. Одной из причин отсутствия эффекта может быть плохое интратекальное распределение лекарственного препарата, которое может быть исправлено изменением положения пациента.

#### Дети (с массой тела до 40 кг)

Буванестин® может применяться у детей. У новорожденных и младенцев объем спинномозговой жидкости относительно большой, поэтому им требуется более высокая доза в расчете на кг массы тела, чем взрослым, для достижения аналогичного уровня блокады.

Регионарная анестезия у детей должна проводиться врачом, имеющим опыт использования данного вида анестезии у пациентов данной возрастной группы.

Дозы, указанные в таблице, являются ориентировочными для пациентов детского возраста; наблюдались индивидуальные отклонения. В стандартных руководствах приведена информация о факторах, влияющих на различные техники блокады, и об индивидуальных потребностях пациентов. Необходимо использовать наименьшую из возможных доз для достижения адекватной анестезии.

#### Рекомендуемые дозы препарата Буванестин® у детей

| 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**

Нежелательные реакции на Буванестин® аналогичны нежелательным реакциям, возникающим при интратекальном введении других местных анестетиков длительного действия.

Нежелательные реакции, вызванные самим препаратом, сложно отличить от физиологической 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 истечением спинномозговой жидкости (например, постпункционная головная боль).

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

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с названием системно-органных классов и частотой встречаемости: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ ); очень редко ( $< 1/10\,000$ , включая отдельные случаи); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| Системно-органные классы                                                       | Частота     | Нежелательная реакция                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          | Редко       | Аллергические реакции, анафилактический шок                                               |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Часто       | Постпункционная головная боль                                                             |
|                                                                                | Нечасто     | Парестезия, парез, дизестезия                                                             |
|                                                                                | Редко       | Тотальный спинальный блок (непреднамеренный), параплегия, паралич, нейропатия, арахноидит |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Очень часто | Брадикардия                                                                               |
|                                                                                | Редко       | Остановка сердца                                                                          |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Очень часто | Артериальная гипотензия                                                                   |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Редко       | Угнетение дыхания                                                                         |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Очень часто | Тошнота                                                                                   |
|                                                                                | Часто       | Рвота                                                                                     |
| Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани                  | Нечасто     | Мышечная слабость, боль в спине                                                           |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                               | Часто       | Задержка мочи, недержание мочи                                                            |

### Дети

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

## **Передозировка**

### Симптомы

Артериальная гипотензия, брадикардия, аритмия, нарушение функции ЦНС.

### *Острая системная токсичность*

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

### Лечение

При появлении признаков острой системной токсичности или тотального спинального блока необходимо немедленно прекратить введение местных анестетиков, купировать неврологические нарушения (судороги, угнетение ЦНС), обеспечивая адекватную вентиляцию легких

(свободные дыхательные пути, кислород, при необходимости посредством интубации и контролируемого дыхания).

В случае развития сосудистого шока следует немедленно приступить к сердечно-легочной реанимации: ввести добутамин, и, по необходимости, норадреналин (первоначально в дозе 0,05 мкг/кг/мин, и, если потребуется, увеличивая дозу на 0,05 мкг/кг/мин каждые 10 минут), руководствуясь данными мониторинга гемодинамических параметров в более тяжелых случаях. Жизненно важны оптимальное снабжение кислородом, вентиляция легких, стабилизация системы кровообращения и лечение ацидоза.

При угнетении сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотензия, брадикардия) необходимо применение вазопрессоров (предпочтительно с инотропным эффектом), например, внутривенное введение 5–10 мг эфедрина, которое при необходимости следует повторить через 2–3 минуты. Пациенту также вводится внутривенно дополнительный объем жидкости. Детям следует вводить дозу эфедрина в соответствии с их возрастом и весом.

При появлении судорог на фоне системной токсичности следует проводить терапию, направленную на поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы, адекватной оксигенации и купирование судорог. Если в течение 15–20 секунд судороги не прекращаются самостоятельно, следует внутривенно ввести противосудорожный препарат. Внутривенное введение тиопентала натрия 1–3 мг/кг обеспечивает быстрое купирование судорог. Можно использовать 0,1 мг/кг диазепама внутривенно, хотя его действие будет развиваться более медленно. Длительные судороги могут препятствовать вентиляции и оксигенации. Для быстрого купирования судорог можно ввести суксаметоний 1 мг/кг. Для контроля оксигенации следует рассмотреть возможность проведения эндотрахеальной интубации.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Бупивакаин должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или препараты, сходные по структуре с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты Ib класса (например, лидокаин), из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта.

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

Циметидин снижает клиренс бупивакаина, что требует возможного снижения используемой дозы.

Совместное применение бупивакаина и верапамила повышает риск развития блокады сердца.

Совместное применение бупивакаина и пропофола может привести к повышению гипнотического эффекта пропофола.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) совместно с бупивакаином повышают риск развития брадикардии и артериальной гипотензии, приводящих к нарушениям сознания.

### **Несовместимость**

Не рекомендуется смешивать растворы для интратекальной анестезии с другими препаратами.

### **Особые указания**

Интратекальная анестезия должна проводиться только врачом, имеющим опыт проведения регионарной анестезии, или под контролем специалиста, обладающего необходимыми знаниями и опытом.

Процедура регионарной анестезии всегда должна проводиться в надлежащем образом оборудованном и укомплектованном персоналом помещении с немедленным доступом к реанимационному оборудованию и лекарственным препаратам для обеспечения мониторинга и реанимационных мероприятий.

Перед началом спинальной анестезии должен быть установлен внутривенный катетер. Персонал, проводящий анестезию, должен быть соответствующим образом подготовлен и обучен диагностике и лечению возможных побочных эффектов, системных токсических реакций или других возможных осложнений (см. раздел «Передозировка»).

Спинномозговую инъекцию следует выполнять только после подтверждения попадания иглы в субарахноидальное пространство при поясничной пункции.

Подобно другим местным анестетикам, бупивакаин может вызывать острые токсические реакции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, если его использование приводит к высокой концентрации препарата в крови. Это особенно актуально при непреднамеренном внутрисосудистом введении или введении в хорошо кровоснабжаемую область.

На фоне высокой концентрации бупивакаина в плазме крови были зафиксированы случаи развития желудочковой аритмии, фибрилляции желудочков, внезапного острого нарушения кровообращения и смерти. Однако стандартные дозы, используемые для интратекальной анестезии, не приводят к высокой системной концентрации препарата.

При проведении местной анальгезии пациентам со стенокардией или перенесенным инфарктом миокарда предпочтение отдается применению эпидуральной анальгезии, при которой более медленное начало действия препарата позволяет снизить риск тяжелой гипотензии. Для спинальной анальгезии также можно использовать технику субарахноидального введения препарата, при которой происходит постепенное наступление анальгезии.

Хотя местная анальгезия обычно является предпочтительным методом анестезии, некоторым пациентам необходимо уделять особое внимание, чтобы уменьшить риск развития тяжелых побочных действий:

- пациенты пожилого возраста и пациенты с общим тяжелым состоянием. У пациентов с ацидозом или гипоксией существует повышенный риск развития тяжелых токсических реакций со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем;
- пациентки на поздних сроках беременности;
- пациенты с частичной или полной АВ-блокадой, так как местный анестетик может угнетать проводимость миокарда;
- пациенты с прогрессирующим заболеванием печени или тяжелым нарушением функции почек;
- у пациентов с гиповолемией во время интратекальной анестезии может развиваться внезапная и тяжелая артериальная гипотензия независимо от применяемого местного анестетика. Артериальная гипотензия, которая может развиваться у взрослых после интратекальной блокады, редко отмечается у детей в возрасте до 8 лет;
- пациенты, принимающие антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), нуждаются в тщательном наблюдении и мониторинге ЭКГ из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Спинальная анестезия может вызвать артериальную гипотензию и брадикардию. Риск развития подобных побочных явлений может быть уменьшен, например, путем введения вазопрес-

сорных препаратов. При развитии у пациента артериальной гипотензии необходимо немедленное внутривенное введение симпатомиметиков, которое при необходимости можно повторить.

Редкая, но в то же время серьезная побочная реакция, которая может развиваться при спинальной анестезии – это высокая или полная спинальная блокада, приводящая к угнетению сердечно-сосудистой деятельности и дыхательной функции. Угнетение сердечно-сосудистой деятельности вызывается обширной симпатической блокадой, которая может привести к гипотензии, брадикардии и даже остановке сердца. Блокада иннервации дыхательных мышц, в том числе диафрагмы, вызывает нарушение дыхания.

Существует повышенный риск высокой или полной спинальной блокады у пожилых пациентов и пациенток на поздних сроках беременности. Поэтому у таких пациентов рекомендуется применять уменьшенные дозы препарата.

Артериальная гипотензия часто развивается у пациентов с гиповолемией вследствие кровотока и у пациентов с аорто-кавальной окклюзией вследствие новообразований в брюшной полости или увеличения размеров матки на поздних сроках беременности. Артериальная гипотензия плохо переносится пациентами с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями.

Неврологическая травма является редким последствием интратекальной анестезии и может привести к парестезии, анестезии, двигательной слабости и параличу. Иногда эти травмы являются постоянными.

Считается, что интратекальная анестезия не оказывает негативного влияния на неврологические расстройства, такие как рассеянный склероз, гемиплегия, параплегия и нервно-мышечные нарушения, но следует соблюдать осторожность. Перед началом лечения следует рассмотреть вопрос о том, превосходит ли польза возможные риски для пациента.

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

#### Вспомогательные вещества

Каждая ампула объемом 4 мл препарата Буванестин® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Каждая ампула объемом 10 мл препарата Буванестин® содержит не менее 32,2 мг (1,4 ммоль) натрия, что эквивалентно 1,61 % от рекомендуемого Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Бупивакаин оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Помимо прямого анестезирующего действия местные анестетики могут оказывать очень слабое угнетающее действие на когнитивную функцию и координацию и вызывать временные нарушения двигательной функции и внимания даже при отсутствии выраженной системной токсичности для ЦНС, могут временно ухудшать двигательные навыки и бдительность.

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.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул вместимостью 5 мл, 10 мл помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1, 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению препарата (листочком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

#### **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.

#### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

ПАО «Биосинтез», Россия, Пензенская обл., г. Пенза, ул. Дружбы, стр. 4, телефон/факс (8412) 96-96-27.

#### **Производитель**

ПАО «Биосинтез», Пензенская обл., г. Пенза, ул. Дружбы, стр. 4.