

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bupivacaine Claris, 5,0 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml zawiera 5,0 mg jednowodnego chlorowodoru bupiwakainy.

Każda fiolka z 10 ml roztworu zawiera 50 mg jednowodnego chlorowodoru bupiwakainy.

Każda fiolka z 20 ml roztworu zawiera 100 mg jednowodnego chlorowodoru bupiwakainy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy 1 ml roztworu zawiera 3,15 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Bezbarwny, przezroczysty, wodnisty, jałowy roztwór wodny.

Odczyn pH roztworu wynosi od 4,0 do 6,5, a osmolarność – 290 mOsmol/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Do uzyskania miejscowego znieczulenia przez obwodową blokadę nerwu i ośrodkową blokadę nerwu (znieczulenie ogona końskiego lub zewnątrzoponowe), czyli do zastosowań specjalistycznych w sytuacjach wymagających długotrwałego znieczulenia. Produkt leczniczy Bupivacaine Claris jest wskazany również do zmniejszania bólu porodowego.

Dzieci i młodzież

Bupivacaine Claris 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest wskazany do:

- znieczulania dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat przy zabiegach chirurgicznych
- łagodzenia ostrego bólu u dorosłych, niemowląt i dzieci powyżej 1 roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od obszaru do znieczulenia, unaczynienia tkanek, liczby segmentów neuronalnych, które mają być zablokowane, indywidualnej tolerancji oraz od zastosowanej metody znieczulania. Należy podawać jak najmniejszą dawkę skutecznie znieczulającą. W większości wskazań czas trwania znieczulenia roztworami bupiwakainy jest tak długi, że wystarcza zastosowanie jednej dawki.

Maksymalną dawkę należy określić na podstawie oceny masy ciała i fizycznego stanu pacjenta oraz uwzględnienia oczekiwanej szybkości wchłaniania układowego z określonego miejsca wstrzyknięcia leku.

Dotychczasowe doświadczenie wskazuje na to, że jedna dawka do 150 mg jednowodnego chlorowodoru bupiwakainy jest dawką odpowiednią. Następnie można podawać dawki do 50 mg co dwie godziny. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 2 mg/kg mc. w ciągu czterech godzin.

W razie stosowania długotrwałych znieczuleń, czy to metodą ciągłego wlewu czy to przez wielokrotne podawanie leku w szybkim wstrzyknięciu (w bolusie), należy wziąć pod uwagę ryzyko powstania toksycznego stężenia w osoczu lub wywołania miejscowego uszkodzenia nerwu.

Dawki podane w tabeli zamieszczonej poniżej należy traktować orientacyjnie do stosowania u przeciętnej osoby dorosłej. Moment, od kiedy znieczulenie zaczyna działać, jak i czas jego trwania są zróżnicowane osobniczo. Dawki te należy zmniejszyć u pacjentów młodych, w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym.

Zalecane dawki dla dorosłych

	Stężenie, [mg/ml]	Objętość, [ml]	Dawka, [mg]	Początek działania leku, [min]	Czas trwania znieczule nia, [h] ⁷ .
Znieczulenie chirurgiczne					
Podawanie dołędźwiowo do znieczulenia zewnątrzoponowego¹					
Operacja chirurgiczna	5	15-30	75-150	15-30	2-3
Cięcie cesarskie	5	15-30	75-150	15-30	2-3
Podawanie dopiersiowo do znieczulenia zewnątrzoponowego¹					
Operacja chirurgiczna	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5	5-10	25-50	10-15	2-3
Znieczulenie zewnątrzoponowe ogona końskiego¹					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5	20-30	100-150	15-30	2-3
Blokada większa nerwów² (np. splot ramienny, nerw udowy, kulszowy)	5	10-35	50-150	10-30	4-8
Znieczulenie nasiękowe pola operacyjnego (np. blokady małych nerwów, znieczulenie nasiękowe)	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5	≤30	≤150	1-10	3-8
Zwalczanie ostrego bólu					
Podawanie leku dołędźwiowo do znieczulenia zewnątrzoponowego					
Wstrzyknięcia okresowe ³ (np. łagodzenie bólu pooperacyjnego)	2,5	6-15 (minimalny odstęp 30 min)	15-37,5 (minimalny odstęp 30 min)	2-5	1-2
Wlew ciągły ⁴	2,5	5-7,5 /godz.	12,5-18,8 /godz.	-	-
Podawanie dopiersiowo do znieczulenia zewnątrzoponowego					

Wlew ciągły	2,5	4-7,5 /godz.	10-18,8 /godz.	-	-
Znieczulenie dostawowe⁵ (np. po wżernikowaniu stawu kolanowego)	2,5	≤40	≤100	5-10	2-4 godz. po wydaleniu leku z organizmu
Znieczulenie nasiękowe wokół pola operacyjnego (np. blokady małych nerwów, znieczulenie nasiękowe)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

Uwagi:

- 1) Dawka obejmuje dawkę próbną.
- 2) Dawkę do blokady większych nerwów należy dostosować w zależności od miejsca podawania oraz stanu pacjenta.
Blokady splotu ramienneo z dostępu między mięśniami pochyłymi i nadobojczykowego mogą być związane z większą częstotnością występowania poważnych działań niepożądanych, bez względu na zastosowanie określonego leku znieczulającego miejscowo (patrz również punkt 4.4).
- 3) Ogółem ≤400 mg/24 godz.
- 4) Roztwór ten stosuje się często do podawania zewnątrzoponowego razem z odpowiednim opioidem, w leczeniu bólu. Całkowita dawka ≤400 mg/24 godz.
- 5) Jeśli zastosowano dodatkowo bupiwakainę wprowadzaną dowolną inną metodą u tego samego pacjenta, nie należy przekroczyć granicy całkowitej dawki równej 150 mg.

Na ogół znieczulenie chirurgiczne (np. podawanie leku zewnątrzoponowo) wymaga użycia większych stężeń i dawek. Jeśli wymagane jest słabsze znieczulenie (np. w przypadku łagodzenia bólów porodowych), wskazane jest zastosowanie mniejszego stężenia. Objętość użytego leku będzie miała wpływ na to, jak rozległe będzie znieczulenie.

W celu uniknięcia wstrzyknięcia donaczyniowego, przed i podczas podawania głównej dawki należy często powtarzać aspirację, a dawkę główną powinno się wstrzykiwać powoli lub w niewielkich porcjach z szybkością 25-50 mg/min. Podczas zabiegu należy ściśle monitorować funkcje życiowe pacjenta, z którym należy utrzymywać kontakt słowny. Przed wstrzyknięciem dawki dla znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się podanie dawki próbnej 3-5 ml bupiwakainy z dodatkiem adrenaliny (epinefryny).

Nieumyślne wstrzyknięcie donaczyniowe można rozpoznać po chwilowym przyspieszeniu akcji serca a przypadkowe podanie leku dokanałowo na podstawie objawów blokady rdzenia kręgowego. Jeśli wystąpią objawy działania toksycznego, wstrzykiwanie należy natychmiast przerwać (patrz punkt 4.8.1).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 12 lat)

Zabiegi znieczulenia regionalnego u pacjentów pediatrycznych powinny być przeprowadzane przez wykwalifikowany personel medyczny mający doświadczenie z takimi pacjentami oraz techniką zabiegową.

Dawki leku dla pacjentów pediatrycznych podane w poniższej tabeli powinny być traktowane orientacyjnie. W indywidualnych przypadkach ich wartości mogą odbiegać od podanych. U dzieci o dużej wadze ciała często niezbędne jest stopniowe zmniejszanie dawki, która powinna zostać obliczona na podstawie wartości przewidzianej dla wzorcowej masy ciała dla danego wieku. Wartości podręcznikowe należy modyfikować biorąc pod uwagę specyfikę stosowanej techniki anestezjologicznej oraz indywidualne cechy pacjenta. Należy używać najniższych dawek określonych dla pożądanego znieczulenia.

Dawki zalecane dla dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

	Stężenie, [mg/ml]	Objętość, [ml]	Dawka, [mg]	Początek działania leku, [min]	Czas trwania znieczulen ia, [h]
Łagodzenie ostrego bólu (przed- i pooperacyjnego)					
Blokada zewnątrzoponowa ogona końskiego	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Podawanie zewnątrzoponowe dołędźwiowo	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Podawanie zewnątrzoponowe dopiersiowo ^{b)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Znieczulenie nasiękowe pola operacyjnego (np. blokady i znieczulenie nasiękowe małych nerwów)	2,5		0,5-2,0		
	5,0		0,5-2,0		
Blokady nerwów obwodowych (np. nerwu biodrowo-pachwinowego i biodrowo- podbrzusznego)	2,5		0,5-2,0	a)	
	5,0		0,5-2,0	a)	

a) Początek i czas trwania blokady nerwów obwodowych zależy od rodzaju blokady i podanej dawki.

b) Przy podawaniu zewnątrzoponowym z dostępu piersiowego należy stopniowo zwiększać dawkę aż do osiągnięcia wymaganego poziomu znieczulenia.

U dzieci dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała przyjmując maksymalnie 2 mg/kg.

Aby uniknąć podania donaczyniowego przed podaniem właściwej dawki zaleca się wielokrotną aspirację. Lek należy podawać powoli, w podzielonych, wzrastających dawkach, szczególnie w przypadkach podawania zewnątrzoponowego dołędźwiowego i dopiersiowego, monitorując jednocześnie funkcje życiowe pacjenta.

Znieczulenie nasiękowe okołomigdałkowe było przeprowadzane u dzieci w wieku powyżej 2 roku życia za pomocą bupiwakainy o stężeniu 2,5 mg/ml przy zastosowaniu dawki 7,5–12,5 mg na migdałek.

Blokady nerwów biodrowo-pachwinowego i biodrowo-podbrzusznego były przeprowadzane u dzieci powyżej 1 roku życia za pomocą bupiwakainy o stężeniu 2,5 mg/ml przy zastosowaniu dawki 0,1–0,5 ml/kg mc., co odpowiada 0,25–1,25 mg/kg mc.. Dzieci w wieku powyżej 5 roku życia otrzymały bupiwakainę o stężeniu 5 mg/ml w dawce 1,25–2,0 mg/kg mc..

Blokadę prącia przeprowadzono przy użyciu bupiwakainy o stężeniu 5 mg/ml w dawce 0,2–0,5 ml/kg mc., co odpowiada 1,0–1,25 mg/kg mc.

Bezpieczeństwo stosowania i dawkowanie leku Bupivacaine Claris u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia nie zostało jeszcze zbadane. Nie są dostępne kompletne dane.

Bezpieczeństwo i dawkowanie metodą ciągłego wlewu czy to przez wielokrotne podawanie w bolusie nie zostało określone. Nie są dostępne kompletne dane.

Sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do znieczulania zewnątrzoponowego, śródstawowego, podskórnego lub okołonerwowego.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Bupivacaine-Clarix jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na jednowodny chlorowodorek bupiwakainy, środki znieczulenia ogólnego typu amidowego lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Roztwory jednowodnego chlorowodoru bupiwakainy są przeciwwskazane do stosowania w regionalnym znieczuleniu dożylnym (blok Bierera) oraz w położnictwie do blokady okołoszyjkowej.

Wstrzyknięcie produktu złożonego zawierającego adrenalinę i bupiwakainę w obszarach tętnic końcowych (np. blokada prącia, blokada Obersta) może powodować martwicę niedokrwienną tkanki.

Należy wziąć pod uwagę następujące ogólne przeciwwskazania w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego:

- czynna ostra choroba ośrodkowego układu nerwowego, taka jak zapalenie opon mózgowych, nowotwory, choroba Heinego-Medina i krwawienie wewnątrzczaszkowe,
- zwężenie kanału kręgowego i czynna choroba kręgosłupa (np. zapalenie stawów kręgosłupa, gruźlica, nowotwory) lub przebyte w ostatnim czasie urazy (np. złamanie),
- posocznica,
- niedokrwistość złośliwa związana z podostrym zwyrodnieniem szpiku kostnego,
- zakażenie ropne skóry w miejscu nakłucia lędźwiowego lub w jego sąsiedztwie,
- wstrząs kardiogeny lub hipowolemiczny,
- zaburzenia krzepnięcia lub aktualne leczenie przeciwzakrzepowe.

Uwaga: Nie ustalono szczególnych przeciwwskazań dla dzieci i młodzieży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne środki ostrożności i ryzyko stosowania bupiwakainy:

Znane są przypadki zatrzymania akcji serca w czasie stosowania bupiwakainy do znieczulenia zewnątrzoponowego lub blokady nerwów obwodowych, w których resuscytacja okazała się trudna i musiała dłużej trwać, zanim pacjent na nią zareagował. W niektórych przypadkach resuscytacja okazała się niemożliwa pomimo, jak się wydaje, właściwego przygotowania i prowadzenia zabiegu.

Podobnie jak wszystkie środki znieczulające miejscowo, bupiwakaina zastosowana do miejscowych zabiegów znieczulających, prowadzących do powstania dużych stężeń leku we krwi, może spowodować objawy ostrego zatrucia ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia. Ma to zwłaszcza miejsce w przypadku omyłkowego podania donaczyniowego lub w obszary silnie unaczynione. W związku z dużymi stężeniami bupiwakainy w krążeniu układowym zanotowano przypadki takie jak niemierność komorowa serca, migotanie komór, nagła zapaść krążeniowa i zgon.

Do blokady większych nerwów obwodowych może być konieczne podawanie dużych objętości środków znieczulających miejscowo w okolicach silnie unaczynionych, znajdujących się często w pobliżu dużych naczyń, co stwarza większe ryzyko wprowadzenia leku donaczyniowo i (lub) wchłaniania układowego. Może to prowadzić do dużych stężeń leku w osoczu.

Zanim zostaną podjęte działania w kierunku blokowania nerwów, należy założyć dostęp dożylny w celu resuscytacji. Lekarze powinni być odpowiednio przeszkoleni w zakresie planowanego zabiegu i powinni znać zasady rozpoznawania oraz metody leczenia działań niepożądanych, układowego działania toksycznego i innych powikłań (patrz punkt 4.9).

Podczas wykonywania każdego znieczulenia miejscowego lub ogólnego powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do reanimacji. Lekarz powinien podjąć niezbędne środki ostrożności w celu uniknięcia iniekcji donaczyniowych (patrz punkt 4.2).

Przedawkowanie lub przypadkowe podanie dożylnie może spowodować reakcje toksyczne.

Wstrzyknięcia powtarzanych dawek chlorowodoru bupiwakainy mogą spowodować znaczny wzrost stężenia we krwi podczas wprowadzania każdej kolejnej dawki z powodu powolnej akumulacji produktu leczniczego w ustroju pacjenta. Wielkość tolerowanej dawki zależy od stanu ogólnego pacjenta. Pacjentom osłabionym, starszym lub ciężko chorym należy podawać zmniejszone dawki, proporcjonalne do ich stanu fizycznego.

Grupy ryzyka oraz ryzyko związane z niektórymi technikami anestezji:

Pacjentów leczonych lekami przeciwartmycznymi klasy III (np. amiodaronem) należy ściśle nadzorować i monitorować EKG, ponieważ działanie tych leków na układ krążenia może się sumować.

Jedynie w rzadkich przypadkach zastosowanie produktu leczniczego do znieczulenia miejscowego typu amidowego wiązało się z reakcjami alergicznymi (w najcięższych przypadkach z wstrząsem anafilaktycznym).

Pacjenci uczuleni na produkty lecznicze do znieczulenia miejscowego typu estrowego (prokaina, tetrakaina, benzokaina, itp.), jak stwierdzono, nie wykazują wrażliwości krzyżowej na anestetyki typu amidowego, jak na przykład bupiwakaina.

Środki znieczulające miejscowo należy stosować ostrożnie do znieczulenia zewnątrzoponowego u pacjentów z obniżoną wydolnością układu krążenia, gdyż mogą oni wykazywać gorszą zdolność do kompensowania zmian czynnościowych związanych z przedłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego wywołanego przez te produkty lecznicze.

Ponieważ bupiwakaina jest metabolizowana w wątrobie, należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wątroby lub ze zmniejszonym przepływem krwi w wątrobie.

Skutki fizjologiczne wywołane przez blokadę ośrodkowego układu nerwowego zaznaczają się wyraźniej w razie niedociśnienia tętniczego. U pacjentów z hipowolemią, bez względu na jej przyczynę, w czasie znieczulenia podpajęczynówkowego może wystąpić gwałtowne i ciężkie obniżenie ciśnienia. Dlatego u pacjentów z nieleczoną hipowolemią lub z mocno osłabionym powrotem żylnym krwi do serca należy unikać stosowania znieczulania zewnątrzoponowego lub stosować je ostrożnie.

Znieczulenie zewnątrzoponowe stosowane jednocześnie z dowolnym produktem leczniczym do znieczulenia miejscowego może powodować niedociśnienie i bradykardię, które należy przewidzieć i podjąć odpowiednie środki ostrożności. Może to być wstępne obciążenie krążenia roztworem krystaloidu lub koloidu. W razie niedociśnienia należy zastosować dożylnie wazopresor, taki jak efedryna w dawce 10-15 mg. Ciężkie niedociśnienie może wynikać z hipowolemii spowodowanej krwotokiem lub odwodnieniem albo niedrożnością aorty i żyły głównej dolnej u pacjentów z ciężkim wodobrzuszem, dużymi guzami brzusznymi lub późną ciążą. Należy unikać znacznego niedociśnienia u pacjentów z dekompensacją serca.

U pacjentów z hipowolemią o dowolnej etiologii w czasie wprowadzania znieczulenia zewnątrzoponowego może nastąpić gwałtowne i ciężkie obniżenie ciśnienia tętniczego.

Znieczulenie zewnątrzoponowe może powodować paraliż międzyżebrowy, a u pacjentów z wysiękiem opłucnowym mogą wystąpić trudności z oddychaniem. Posocznica może zwiększać ryzyko powstawania ropni wewnątrzrdzeniowych w okresie pooperacyjnym.

Małe dawki środków do znieczulenia miejscowego wstrzyknięte w okolice głowy i szyi, w tym również blokady pozagałkowe, zębowe i zwoju gwiaździstego, mogą powodować ogólnoustrojową toksyczność z

powodu przypadkowego podania dotętniczego.

U pacjentów, u których wykonywano znieczulenie pozagałkowe opisywano rzadkie przypadki, gdy dochodziło ono do przestrzeni podpajęczynówkowej czaszki powodując czasową utratę wzroku, zapaść sercowo-naczyniową, bezdech i drgawki.

Znieczulenie pozagałkowe i okołogałkowe wiąże się z niewielkim ryzykiem wystąpienia trwałej dysfunkcji mięśni oka. Głównymi przyczynami są uszkodzenie oraz działanie toksyczne w obrębie mięśni bądź nerwów. Nasilenie tych reakcji ze strony tkanek wiąże się ze stopniem uszkodzenia tkanek, stężeniem środka znieczulającego oraz czasem trwania znieczulenia i narażenia tkanek na działanie środka znieczulającego. Dlatego, tak jak w przypadku innych leków miejscowo znieczulających, należy stosować najmniejsze skuteczne stężenie i dawkę leku miejscowo znieczulającego.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku wstrzyknięcia znieczulenia miejscowego do obszarów objętych stanem zapalnym lub zakażonych.

•

Produkt leczniczy zawiera sód

Każdy 1 ml roztworu zawiera 3,15 mg (0,14 mmol) sodu. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Dzieci i młodzież

Dzieci przyjmujące znieczulenie zewnątrzoponowe powinny otrzymywać dawki przyrostowe proporcjonalne do ich wieku i masy ciała, gdyż zwłaszcza znieczulenie zewnątrzoponowe na poziomie klatki piersiowej może powodować ciężkie niedociśnienie i niewydolność oddechową.

Stosowanie bupiwakainy do blokady dostawowej u dzieci w wieku 1-12 lat nie zostało udokumentowane. Stosowanie bupiwakainy do blokady dużych nerwów u dzieci w wieku 1-12 lat nie zostało udokumentowane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bupiwakainę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne środki znieczulające miejscowo lub środki o budowie pokrewnej ze środkami znieczulającymi miejscowo typu amidowego, np. niektóre leki antyarytmiczne jak np. lidokaina i meksyletyna, ponieważ układowe działanie toksyczne kumuluje się (efekt addytywny).

Nie przeprowadzono badań specyficznych oddziaływań bupiwakainy z lekami antyarytmicznymi klasy III (takimi, jak np. amiodaron), ale zaleca się ostrożność w takich przypadkach (patrz także punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki ciężkiego niedociśnienia, gdy do blokad była stosowana klonidyna wraz z miejscowymi środkami znieczulającymi, takimi jak bupiwakaina. Stosowanie z ketaminą może powodować neurotoksyczność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania bupiwakainy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie przeżywalności potomstwa i działanie embriotoksyczne (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi jest nieznane. Z tego powodu chlorowodoru bupiwakainy nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba

że uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko.

Stosowanie w położnictwie

Roztwory bupiwakainy są przeciwwskazane do stosowania w blokach okołoszyjkowych w położnictwie, ponieważ po wykonaniu bloku okołoszyjkowego może wystąpić bradykardia u płodu (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Bupiwakaina przechodzi do mleka matki, ale w tak nieznacznych ilościach, że w zakresie dawek leczniczych nie stanowi żadnego ryzyka dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bupivacaine Claris ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak pamiętać, że mogą pojawić się zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Poważne działania niepożądane są rzadkie, ale mogą wystąpić w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9) lub omyłkowego wstrzyknięcia leku donaczyniowo.

Bupiwakaina ma układowe działanie toksyczne podobne do działania toksycznego obserwowanego po podaniu innych leków znieczulających miejscowo. Wynika ono z dużego stężenia leku w osoczu w wyniku podania zbyt dużej jego dawki, gwałtownego wchłonięcia leku lub, najczęściej, nieumyślnego wstrzyknięcia donaczyniowego. Silna kwasica lub niedotlenienie narządów i tkanek mogą zwiększać ryzyko i ciężkość reakcji toksycznych. Reakcje takie dotyczą ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia. Reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego charakteryzują się drętwieniem języka, uczuciem pustki w głowie, zawrotami głowy, niewyraźnym widzeniem, oraz drżeniami mięśniowymi, po których następuje senność, drgawki, utrata świadomości i możliwym zatrzymaniem oddychania.

Reakcje układu krążenia są związane z depresją układu przewodzenia serca i mięśnia sercowego, prowadząc do zmniejszenia objętości minutowej serca, bloku serca, obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, bradykardii i niekiedy do arytmii komorowej, w tym tachykardii komorowej, migotania komór i zatrzymania akcji serca. Zazwyczaj przed tymi objawami będą występowały jednocześnie objawy ciężkiego działania toksycznego na ośrodkowy układ nerwowy, tzn. drgawki, ale w rzadkich przypadkach obserwowano zatrzymanie akcji serca bez zwiastunów ze strony OUN.

Samo znieczulenie zewnątrzoponowe może wywoływać działania niepożądane, niezależnie od zastosowanego leku znieczulającego miejscowo. Są to niedociśnienie i bradykardia, wywołane przez blokadę układu współczulnego i (lub) omdlenie spowodowane przez reakcję wazowagalną.

W ciężkich przypadkach może wystąpić zatrzymanie akcji serca.

Omyłkowe wstrzyknięcie podpajęczynówkowe może prowadzić do bardzo wysokiego znieczulenia podpajęczynówkowego, niekiedy z bezdechem i poważnym obniżeniem ciśnienia.

Uszkodzenia neurologiczne są rzadką i dobrze znaną konsekwencją znieczulenia miejscowego, a zwłaszcza zewnątrzoponowego i rdzeniowego. Mogą wynikać z kilku przyczyn, np. bezpośredniego uszkodzenia rdzenia kręgowego lub nerwów rdzeniowych, zespołu tętnicy przedniej rdzenia kręgowego, wstrzyknięcia substancji o działaniu drażniącym lub wstrzyknięcia roztworu niesterylnego. Mogą one wywołać wystąpienie w określonych miejscach parestezji lub znieczulenia, osłabienia motorycznego, osłabienia kontroli nad zwieraczami i paraplegii. Niekiedy objawy te są trwałe.

Po wielokrotnych wstrzyknięciach lub długotrwałych wlewach bupiwakainy zaobserwowano występowanie zaburzeń czynności wątroby z odwracalnym zwiększeniem aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny. W razie wystąpienia objawów zaburzenia czynności wątroby w trakcie leczenia bupiwakainą należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z konwencją MedDRA dotyczącą klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Bardzo często (>1/10)

Często ($\geq 1/100$, <1/10)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, <1/100)

Rzadko ($\geq 10\ 000$, <1/1000)

Bardzo rzadko (<10 000)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie	bardzo często
zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	często
zaburzenia serca	bradykardia	często
zaburzenia serca	zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca	rzadko
zaburzenia żołądka i jelit	nudności	bardzo często
zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	często
zaburzenia nerek i dróg moczowych	zatrzymanie moczu	często
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapaść oddechowa	rzadko
zaburzenia oka	podwójne widzenie	rzadko
zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne, reakcje/ wstrząs anafilaktyczny	rzadko
zaburzenia układu nerwowego	parestezja, zawroty głowy	często
zaburzenia układu nerwowego	objawy działania toksycznego ze strony OUN (drgawki, parestezja wokół ust, zdrętwienie języka, zwiększona ostrość słuchu, niewyraźne widzenie, utrata świadomości, drżenie kończyn, uczucie pustki w głowie, szum w uszach, dyzartria)	niezbyt często
zaburzenia układu nerwowego	neuropatia, uszkodzenie nerwu obwodowego, zapalenie pajęczynówki	rzadko

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane leku u dzieci są podobne jak u dorosłych, jednak u dzieci wczesne objawy toksyczności znieczulenia miejscowego mogą być trudne do wykrycia w przypadkach, w których blok podawany jest podczas sedacji lub znieczulenia ogólnego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe donaczyniowe wstrzyknięcie leku do znieczulenia miejscowego może wywołać natychmiastowe (w ciągu paru sekund do kilku minut) układowe reakcje toksyczne. W razie przedawkowania układowe działanie toksyczne pojawia się później (po 15–60 minutach po wstrzyknięciu leku) na skutek wolniejszego wzrostu stężenia leku znieczulającego miejscowo we krwi.

Ostra toksyczność ogólnoustrojowa

Ogólnoustrojowe reakcje toksyczne dotyczą przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego oraz układu krążenia. Reakcje takie są spowodowane przez wysokie stężenia środka do znieczulenia miejscowego we krwi, które mogą pojawić się z powodu (przypadkowego) podania donaczyniowego, przedawkowania lub wyjątkowo szybkiego wchłaniania z obszarów silnie unaczynionych (patrz punkt 4.4). Reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego są podobne dla wszystkich amidowych środków do znieczulenia miejscowego, podczas gdy reakcje ze strony serca bardziej zależą od ilości i rodzaju produktu leczniczego. Objawy działania toksycznego ze strony ośrodkowego układu nerwowego na ogół poprzedzają skutki toksyczne dla układu krążenia, o ile pacjent otrzymuje lek znieczulający ogólnie lub jest pod działaniem silnych leków uspakajających, takich jak benzodiazepina lub barbituran.

Działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy to stopniowana odpowiedź organizmu z nasilającymi się objawami. Pierwszymi symptomami są zwykle: uczucie pustki w głowie, parastezje w obrębie ciała, drętwienie języka, przeczulica słuchowa, szумы w uszach i zaburzenia widzenia. Dysartria, drganie mięśni lub drżenie są objawami poważniejszymi i poprzedzają wystąpienie uogólnionych drgawek. Objawów tych nie należy mylić z zachowaniem neurotycznym. Może wystąpić utrata przytomności i napad padaczkowy *grand mal*, który może trwać od kilku sekund do kilku minut. Z powodu zwiększonej aktywności mięśniowej po drgawkach występuje niedotlenienie i hiperkapnia, wraz z zaburzeniami oddychania i możliwą utratą funkcji dróg oddechowych. W ciężkich przypadkach może wystąpić bezdech. Kwasica, hiperkaliemia i niedotlenienie zwiększają i przedłużają toksyczne działanie miejscowych środków znieczulających.

Ustępowanie objawów jest spowodowane redystrybucją środka znieczulającego miejscowo z ośrodkowego układu nerwowego, a następnie jego metabolizmem i wydalaniem. Ustępowanie objawów może być szybkie, chyba że wstrzyknięto duże ilości produktu leczniczego.

Działanie toksyczne na układ sercowo-naczyniowy może być poprzedzone objawami toksyczności na ośrodkowy układ nerwowy: u pacjentów poddawanych silnej sedacji lub otrzymujących środek do znieczulenia ogólnego objawów prodromalnych ze strony OUN może nie być. W wyniku wysokich ogólnoustrojowych stężeń środków znieczulających miejscowo może wystąpić niedociśnienie, bradykardia,

arytmia, a w rzadkich przypadkach nawet zatrzymanie akcji serca bez objawów prodromalnych ze strony OUN.

U dzieci wczesne oznaki toksyczności środków do znieczulenia miejscowego są trudniejsze do wykrycia w przypadkach, gdy blokadę stosuje się podczas znieczulenia ogólnego.

Leczenie ostrego działania toksycznego

Jeżeli pojawią się oznaki ostrej toksyczności ogólnoustrojowej, należy natychmiast przerwać podawanie środka do znieczulenia miejscowego.

Leczenie pacjenta z toksycznością ogólnoustrojową polega na przerwaniu ataku drgawek i wykonaniu odpowiedniej wentylacji z użyciem tlenu, w razie konieczności przy pomocy wentylacji wspomaganej lub kontrolowanej (respiracja). Drgawki należy przerwać niezwłocznie przy pomocy dożylnego podania środka przeciwdrgawkowego.

Długotrwałe drgawki mogą zagrozić wentylacji i natlenowaniu pacjenta. W takich przypadkach należy rozważyć przeprowadzenie wczesnej intubacji dotchawiczej.

Po opanowaniu drgawek i zapewnieniu właściwej wentylacji płuc na ogół nie ma potrzeby stosowania żadnych innych zabiegów leczniczych. Jednak w przypadku występowania niedociśnienia należy podać dożylnie lek zwiększający ciśnienie, najlepiej o działaniu inotropowym, np. efedrynę.

W razie wystąpienia zatrzymania akcji serca należy natychmiast podjąć resuscytację sercowo-płucną. Duże znaczenie ma tutaj optymalne natlenowanie i wentylacja oraz wspomaganie układu krążenia, a także leczenie kwasicy.

Jeśli wystąpi osłabienie czynności układu krążenia (niedociśnienie, bradykardia), należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia z użyciem płynów dożylnych, leków podwyższających ciśnienie i czynników inotropowych lub tylko tych ostatnich. Dzieciom należy podawać dawki odpowiednie do ich wieku i masy ciała.

W przypadku zatrzymania akcji serca może okazać się niezbędna długotrwała resuscytacja w celu jej przywrócenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki znieczulające miejscowo, amidowe,
kod ATC: NO1BB01

Mechanizm działania

Bupiwakaina jest silnym miejscowym środkiem znieczulającym typu amidowego o długotrwałym działaniu. Wpływa on bardziej na nerwy czuciowe niż na nerwy ruchowe i nadaje się doskonale do wywoływania znieczulenia bez blokady ruchowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U dorosłych ostateczny okres półtrwania bupiwakainy wynosi 3,5 godziny. Maksymalne stężenie we krwi zależy od miejsca wstrzyknięcia i jest największe po blokadzie nerwu międzyżebrowego.

To jednak dawka całkowita leku, a nie jego stężenie, jest istotnym parametrem określającym maksymalne

stężenia leku we krwi.

Bupiwakaina ulega rozkładowi w wątrobie i jedynie 6% jest wydalane w niezmienionym stanie wraz z moczem.

U dzieci farmakokinetyka jest podobna jak u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają występowania innego szczególnego zagrożenia dla człowieka, niż opisane w innym miejscu, w tym dokumencie.

Potencjał mutagenny i rakotwórczy bupiwakainy nie został zbadany. Bupiwakaina przechodzi przez łożysko. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój płodu stwierdzono zmniejszenie przeżywalności potomstwa szczurów i umieralność zarodków u królików przy dawkach bupiwakainy pięcio- lub dziewięciokrotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u ludzi. Badania małp rebusów wskazują na odmienne zachowanie u nowonarodzonego potomstwa po podaniu bupiwakainy w chwili narodzin.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu chlorek

0,4% sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

0,85% kwas solny (do ustalenia pH)

woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Jeśli bupiwakaina zostanie rozcieńczona roztworami alkalicznymi, to wytrąca się osad. Nie należy również rozcieńczać lub podawać we wstrzyknięciach razem z wodorowęglanu sodu. Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu zawartość należy natychmiast zużyć.

Po rozcieńczeniu wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 36 godzin w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt ten powinien być użyty natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 10 ml z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej

Fiolka 20 ml z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej.

Wielkość opakowań:

5, 10 x 10 ml roztwór do wstrzykiwań

1 x 20 ml roztwór do wstrzykiwań

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Roztwór przed i po rozcieńczeniu należy sprawdzić wizualnie przed użyciem.

Powinno się stosować tylko roztwory, w których nie widać cząstek stałych.

Nie zużyty roztwór należy usunąć.

Nie zużyty produkt leczniczy oraz jego resztki należy zutylizować zgodnie z obowiązującymi wymogami.

Bupiwakaina jest zgodna przy mieszaniu z roztworem chlorku sodowego 0,9% do wstrzyknięć, roztworem Ringera z dodatkiem mleczanu lub z cytrynianem sufentanylu 50 µg/ml.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17193

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

04.08.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO