

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pankaine Spinal Heavy, 5 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL zawiera 5 mg bupiwakainy chlorowodorku bezwodnego (20 mg/ 4 mL).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Klarowny i bezbarwny roztwór do wstrzykiwań.

pH 4,0 do 6,0

Osmolalność: 480 mosmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pankaine Spinal Heavy jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w każdym wieku w celu wykonania znieczulenia podpajęczynówkowego

- do zabiegów urologicznych lub do zabiegów chirurgicznych w obrębie kończyn dolnych, w tym stawu biodrowego, trwających 1,5–3 godziny,
- do zabiegów w obrębie jamy brzusznej (w tym cięcia cesarskiego), trwających 1,5–3 godziny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przy obliczaniu wymaganej dawki istotne znaczenie ma doświadczenie lekarza oraz znajomość stanu zdrowia pacjenta. Należy stosować najmniejsze dawki zalecane do osiągnięcia odpowiedniego poziomu znieczulenia. Indywidualne różnice dotyczące początku znieczulenia i czasu jego trwania oraz zakresu występowania znieczulenia mogą być trudne do przewidzenia, ale wpływa na nie objętość podanego leku, szczególnie w przypadku roztworu izobarycznego (zwykłego).

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

Zalecane dawkowanie poniżej należy traktować jako przykładowe dawki zalecane do wykonywania znieczuleń u osoby dorosłej o średniej budowie ciała.

Dawki te należy zmniejszyć u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentek w zaawansowanej ciąży (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące dawkowania

Wskazanie: Zabieg w obrębie kończyn dolnych, w tym stawu biodrowego

Dawka: 2 – 4 ml (10 – 20 mg)

Czas do wystąpienia działania znieczulającego: 5 – 8 min

Czas trwania: 1,5 – 3 godziny

Wskazanie: Zabiegi w obrębie dolnej części jamy brzusznej (w tym cięcie cesarskie)

Dawka: 2 – 4 ml (10 – 20 mg)

Czas do wystąpienia działania znieczulającego: 5 – 8 min

Czas trwania: 1,5 – 3 godziny

Wskazanie: Zabieg urologiczny

Dawka: 1,5 – 3,0 ml (7,5 – 15 mg)

Czas do wystąpienia działania znieczulającego: 5 – 8 min

Czas trwania: 2 – 3 godziny

Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania produktu leczniczego Pankaine Spinal Heavy w dawkach większych niż 4 ml/ 20 mg (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Jedną z różnic pomiędzy małymi dziećmi i dorosłymi jest relatywnie duża objętość płynu mózgowo-rdzeniowego u noworodków i niemowląt, wymagająca w porównaniu do dorosłych odpowiednio większych dawek/kg mc., aby osiągnąć ten sam poziom znieczulenia. U małych dzieci stopień mielinizacji nerwów jest mniejszy, co ułatwia dyfuzję i prowadzi do szybszego uzyskania efektu znieczulenia.

Znieczulenie regionalne u dzieci i młodzieży powinno być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza posiadającego doświadczenie w tej grupie pacjentów i w tych technikach.

Dawki podane w tabeli powinny być traktowane jako wytyczne do stosowania u dzieci i młodzieży. Mogą występować indywidualne różnice. Czynniki wpływające na poszczególne techniki znieczulenia i wymagania dla indywidualnych pacjentów są opisane w podręcznikach anestezjologii. Należy stosować najmniejsze dawki zalecane do osiągnięcia odpowiedniego poziomu znieczulenia.

Zalecenia dotyczące dawkowania u noworodków, niemowląt i dzieci o masie ciała do 40 kg

Masa ciała (kg)	Dawka (mg/kg mc.)
<5 kg	0,40-0,50 mg/kg mc.
5-15 kg	0,30-0,40 mg/kg mc.
15-40 kg	0,25-0,30 mg/kg mc.

Sposób podawania

Wyłącznie podanie dooponowe.

Zakres znieczulenia uzyskany po zastosowaniu produktu leczniczego Pankaine Spinal Heavy zależy od kilku czynników, w tym objętości roztworu oraz pozycji pacjenta podczas wykonywania wstrzyknięcia i ułożenia pacjenta po wstrzyknięciu.

Gdy wykonuje się znieczulenie podpajęczynówkowe w przestrzeni międzykręgowej L₃-L₄, podając 3 ml tego produktu leczniczego u pacjenta siedzącego, zostają zablokowane wszystkie segmenty poniżej poziomu Th₇-Th₁₀. Jeżeli produkt leczniczy będzie podawany pacjentowi w pozycji leżącej na boku, a po wykonaniu wstrzyknięcia pacjent będzie położony na plecach, zostaną zablokowane wszystkie segmenty poniżej poziomu Th₄-Th₇. Należy podkreślić, że bez względu na rodzaj podanego leku miejscowo znieczulającego, zakres segmentów znieczulonych jest indywidualny i nie jest możliwy do przewidzenia przed wykonaniem znieczulenia.

Zalecane miejsce podania wstrzyknięcia to poziom poniżej L₃.

Jeśli uzyskany poziom znieczulenia wydaje się niewystarczający, zmiana pozycji pacjenta dokonana w ciągu dwudziestu minut od podania wstrzyknięcia może poprawić dystrybucję środka miejscowo znieczulającego w przestrzeni podpajęczynówkowej np. pozycja Trendelenburga lub pochylenie w prawo/lewo.

W przypadku niepowodzenia znieczulenia, nową próbę wykonania znieczulenia należy podejmować, dokonując wkłucia na innym poziomie rdzenia kręgowego i używając mniejszej objętości tego produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na środki miejscowo znieczulające z grupy amidów.

Należy wziąć pod uwagę ogólne przeciwwskazania do znieczulenia podpajęczynówkowego:

- ostre choroby ośrodkowego układu nerwowego, np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guzy, ostre zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego, krwawienie wewnątrzczaszkowe,
- zwężenie kanału rdzenia kręgowego, czynne choroby (np. proces zapalny w obrębie kręgosłupa, guzy) lub niedawne urazy (np. złamania) kręgosłupa,
- posocznica,
- podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego w przebiegu niedokrwistości złośliwej,
- ropne zakażenie skóry w miejscu wykonywania znieczulenia lub jego okolicy,
- wstrząs kardiogeny lub hipowolemiczny,
- zaburzenia krzepnięcia lub aktualne leczenie przeciwzakrzepowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bupiwakainy nie należy wstrzykiwać w miejsca objęte stanem zapalnym lub zakażeniem. Znieczulenie podpajęczynówkowe powinni wykonywać wyłącznie lekarze posiadający niezbędną wiedzę i doświadczenie.

Zabiegi znieczulenia regionalnego należy zawsze wykonywać w ośrodkach wyposażonych w odpowiedni sprzęt, w których jest zatrudniony odpowiednio przeszkolony personel. Powinny być dostępne sprzęt i leki stosowane podczas resuscytacji oraz powinien być stale obecny anestezjolog.

Przed rozpoczęciem wykonywania znieczulenia podpajęczynówkowego należy zapewnić dostęp do żyły pacjenta, np. kaniula dożylna.

Lekarz wykonujący znieczulenie powinien zwrócić szczególną uwagę, aby nie podać produktu leczniczego do naczynia krwionośnego. Powinien on być odpowiednio wyszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, objawów toksyczności ogólnoustrojowej oraz innych powikłań. W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności lub objawów całkowitego znieczulenia rdzeniowego należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Pacjenci w złym stanie ogólnym – w podeszłym wieku lub z występowaniem innych czynników ograniczających, np. z częściowym lub całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym, z zaawansowaną chorobą wątroby lub ciężką niewydolnością nerek, wymagają szczególnej ostrożności, chociaż znieczulenie regionalne jest często wskazane w tej grupie pacjentów. Pacjenci zażywający leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron), powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją i należy u nich rozważyć monitorowanie zapisu EKG, ponieważ działanie bupiwakainy i leków przeciwarytmicznych na serce może się sumować. (Patrz punkt 4.5.)

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków miejscowo znieczulających, jeżeli w czasie wykonywania znieczulenia miejscowego zwiększy się stężenie bupiwakainy we krwi, mogą wystąpić objawy ostrej toksyczności ze strony układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego. Dotyczy to szczególnie przypadków niezamierzonego podania donaczyniowego lub wstrzyknięcia w miejsca silnie unaczynione.

Skutkiem zwiększonego ogólnoustrojowego stężenia bupiwakainy mogą być komorowe zaburzenia rytmu, migotanie komór, nagła zapaść sercowo-naczyniowa lub śmierć pacjenta. W razie wystąpienia zatrzymania czynności serca przedłużona resuscytacja może być konieczna do uzyskania pomyślnego wyniku postępowania. Nie należy się spodziewać wystąpienia wysokich ogólnoustrojowych stężeń bupiwakainy przy dawkach normalnie stosowanych do znieczulenia podpajęczynówkowego.

Rzadkim, ale groźnym działaniem niepożądanym, które może wystąpić po wykonaniu znieczulenia podpajęczynówkowego jest bardzo wysokie lub całkowite znieczulenie rdzeniowe, którego skutkiem jest niewydolność układu krążenia i układu oddechowego.

Niewydolność krążenia jest spowodowana rozległą blokadą układu współczulnego, której objawami są niedociśnienie, bradykardia lub nawet zatrzymanie pracy serca.

Niewydolność oddechowa może być spowodowana porażeniem mięśni oddechowych (na skutek zahamowania przewodnictwa w nerwach unerwiających mięśnie oddechowe), w tym również przepony.

Ryzyko wystąpienia wysokiego znieczulenia lub całkowitego znieczulenia rdzeniowego jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentek w zaawansowanej ciąży. W związku z tym w tych grupach pacjentów należy zmniejszyć dawkę leku miejscowo znieczulającego.

Urazy neurologiczne rzadko występują po znieczuleniu podpajęczynówkowym. Do takich powikłań należą: zaburzenia czucia lub brak czucia, zaburzenia czynności ruchowych lub porażenia.

W bardzo rzadkich przypadkach zmiany te są trwałe.

Uważa się, że u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi takimi, jak stwardnienie rozsiane, porażenie połowicze, porażenie poprzeczne, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, po wykonaniu znieczulenia podpajęczynówkowego nie występują nasilenia tych zaburzeń. Zaleca się jednak zachowanie szczególnej ostrożności w tych grupach pacjentów.

U pacjentów z hipowolemią, niezależnie od jej podłoża, podczas znieczulenia podpajęczynówkowego może dojść do nagłego i znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Znieczulenie podpajęczynówkowe przy zastosowaniu dowolnego środka miejscowo znieczulającego może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i bradykardię. Należy być na to przygotowanym i podjąć odpowiednie środki ostrożności. Leki o działaniu wazopresyjnym należy stosować rutynowo, najlepiej zapobiegawczo. Zaleca się stosowanie agonistów receptorów alfa-adrenergicznych, jako najbardziej odpowiednich. Wraz z lekami wazopresyjnymi należy stosować dożylną podawanie koloidów przed znieczuleniem lub podawanie krystaloidów w trakcie znieczulenia. Ciężkie obniżenie ciśnienia tętniczego może być skutkiem hipowolemii spowodowanej krwotokiem lub odwodnieniem albo zespołem aortalno-kawalnym u pacjentów z masywnym wodobrzuszem, dużymi guzami w jamie brzusznej lub dużą macicą w zaawansowanej ciąży. Spadek ciśnienia tętniczego spowodowany hipowolemią należy leczyć dożylnym podawaniem płynów zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Należy unikać znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego w przypadku pacjentów z dekompenacją serca lub chorobą naczyń mózgowych.

Znieczulenie podpajęczynówkowe może powodować porażenie mięśni międzyżebrowych, a u pacjentów z wysiękiem opłucnowym mogą wystąpić trudności z oddychaniem. Posocznica może zwiększać ryzyko powstawania ropni wewnątrzrdzeniowych w okresie pooperacyjnym.

Jeśli znieczulenie miejscowe jest wskazane w przypadku pacjentów z dławicą piersiową lub przebytym wcześniej zawałem mięśnia sercowego, często preferowaną formą znieczulenia jest

znieczulenie zewnątrzoponowe, przy którym łatwiej można przeciwdziałać ciężkiemu spadkowi ciśnienia tętniczego, ze względu na dłuższy czas trwania epizodu. Możliwe jest również podawanie znieczulenia podpajęczynówkowego przez cewnik wprowadzony do przestrzeni podpajęczynówkowej, co umożliwia stopniowe narastanie działania znieczulającego.

Przed zastosowaniem leczenia należy rozważyć, czy korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia dla pacjenta.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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, takie jak lidokaina, meksyletyna i tokainid, ponieważ działanie toksyczne kumuluje się (efekt addytywny).

Cymetydyna zmniejsza klirens bupiwakainy, co może skutkować zmniejszeniem dawki.

Jednoczesne stosowanie bupiwakainy i werapamilu może doprowadzić do zwiększonego ryzyka bloku przedsionkowo-komorowego. Jednoczesne stosowanie bupiwakainy i propofolu może zwiększać nasenne działanie propofolu.

Jednoczesne stosowanie bupiwakainy i inhibitorów ACE może spowodować bradykardię i spadek ciśnienia tętniczego oraz, w następstwie, upośledzenie świadomości.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Uzasadnione jest przypuszczenie, że duża liczba kobiet w okresie ciąży oraz kobiet w wieku rozrodczym otrzymywała bupiwakainę.

Do chwili obecnej nie zgłaszano żadnych swoistych zaburzeń procesu reprodukcji, np. nie zgłoszono zwiększonej częstości występowania wad wrodzonych (Patrz również punkt 5.2. Właściwości farmakokinetyczne).

Należy jednak pamiętać, że w przypadku pacjentek w zaawansowanej ciąży konieczne jest zmniejszenie dawki o 20-30%, ze względu na ryzyko depresji oddechowej, spadku ciśnienia tętniczego i bradykardii u noworodka. (Patrz również punkt 4.4).

Bupiwakaina przenika przez łożysko. Chociaż stężenie bupiwakainy w płowinie jest mniejsze niż w surowicy krwi matki, stężenie wolnej bupiwakainy jest takie samo.

Karmienie piersią

Bupiwakaina przenika do mleka ludzkiego, ale w ilościach tak małych, że na ogół nie ma ryzyka wpływu na dziecko w dawkach terapeutycznych.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu bupiwakainy na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bupiwakaina wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Poza bezpośrednim działaniem znieczulającym, środki miejscowo znieczulające wywierają bardzo niewielki wpływ na sprawność umysłową oraz koordynację ruchową, nawet przy braku wyraźnego wpływu toksycznego na OUN, oraz mogą przejściowo osłabiać sprawność ruchową i koncentrację.

4.8 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych bupiwakainy jest podobny do profilu innych długodziałających środków znieczulających miejscowo podawanych dooponowo.

Działania niepożądane będące skutkiem działania produktu leczniczego *per se* trudno jest odróżnić od fizjologicznej reakcji na blokadę przewodnictwa nerwowego (np. niedociśnienie, bradykardia, czasowe zaburzenia w oddawaniu moczu), incydentów będących skutkiem bezpośrednim (np. krwiak w okolicy kręgosłupa) lub pośrednim (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień nadtworówkowy) uszkodzenia związanego z nakłuciem lub incydentów związanych z wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego (np. popunkcyjne bóle głowy).

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	Bardzo często (>1/10)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyt często (>1/1000 do <1/100)	Rzadko (<1/1000)
<i>Zaburzenia serca</i>	Spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia			Zatrzymanie czynności serca
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności	Wymioty		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Popunkcyjny ból głowy	Parestezje, niedowład, dyzesteza	Całkowite znieczulenie rdzeniowe (niezamierzone), porażenie poprzeczne, porażenia, neuropatia, zapalenie pajęczynówki
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Osłabienie mięśni, ból pleców	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia układu oddechowego</i>				Depresja oddechowa

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane obserwowane u dzieci są podobne do tych występujących u dorosłych, jednak u dzieci wczesne objawy działania toksycznego mogą być trudne do wykrycia, jeśli znieczulenie wykonuje się 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania należą: spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia, arytmia, zaburzenia OUN,

Ostra toksyczność ogólnoustrojowa:

Bupiwakaina stosowana zgodnie z zaleceniami raczej nie osiąga stężeń we krwi wystarczająco wysokich do wywołania ogólnoustrojowych działań toksycznych. Jednak, jeżeli jednocześnie stosuje się inne leki miejscowo znieczulające, ich działania toksyczne mogą się sumować i spowodować wystąpienie objawów toksyczności.

Ogólnoustrojowe działanie toksyczne rzadko występuje przy znieczuleniu podpajęczynówkowym, ale może wystąpić po przypadkowym wstrzyknięciu donaczyniowym. Do ogólnych objawów toksyczności należą: drętwienie języka, zawroty głowy, drżenie mięśniowe. Następnie mogą wystąpić drgawki i niewydolność krążenia.

Postępowanie w ostrej toksyczności ogólnoustrojowej:

W razie wystąpienia objawów wskazujących na ostrą toksyczność ogólnoustrojową lub całkowite znieczulenie rdzeniowe, należy niezwłocznie przerwać wstrzykiwanie środka miejscowo znieczulającego. Konieczne jest natychmiastowe leczenie objawów neurologicznych (drgawek, depresji OUN) oraz zapewnienie odpowiedniej wentylacji (drożność dróg oddechowych, tlenoterapia, w razie potrzeby intubacja i kontrolowana wentylacja).

W razie zatrzymania krążenia należy niezwłocznie rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową. Krytyczne znaczenie ma optymalna podaż tlenu, wentylacja, stabilizacja układu krążenia oraz leczenie kwasicy. Należy podawać standardowe leki stosowane przy zatrzymaniu czynności serca (np. adrenalinę) zgodnie z wytycznymi ALS. Należy rozważyć dożylną podawanie 20% emulsji lipidów. Zatrzymanie czynności serca spowodowane bupiwakainą może być odporne na defibrylację elektryczną. W takiej sytuacji konieczne jest kontynuowanie energicznej resuscytacji przez dłuższy czas.

W razie wystąpienia depresji układu krążenia (spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia) należy podać środek o działaniu wazopresyjnym (najlepiej o działaniu inotropowym), taki jak efedryna 5–10 mg dożylnie oraz powtórzyć tę dawkę po 2-3 minutach w razie potrzeby. Konieczne może być też dożylna wstrzyknięcie lipidów. Dawkę efedryny w przypadku dzieci należy skorygować według wzrostu i masy ciała.

W razie wystąpienia drgawek spowodowanych ogólnoustrojowym działaniem toksycznym, celem leczenia jest utrzymanie podaży tlenu, zatrzymanie drgawek i ułatwienie krążenia. Należy podawać tlen i stosować wentylację wspomaganą (worek Ambu lub intubacja tchawicza). Jeśli napady drgawkowe nie ustępują samoistnie w ciągu 15-20 sekund, konieczne jest dożylna podanie leków

przeciwdrgawkowych. Przedłużające się skurcze mogą zagrozić oddychaniu pacjenta i dopływowi tlenu. W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie intubacji dotchawiczej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki znieczulające miejscowo, amidowe, kod ATC: N01BB01

Mechanizm działania

Bupiwakaina jest lekiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej początek działania jest szybki, a czas działania średnio długi lub długi.

Czas trwania znieczulenia zależy od podanej dawki leku.

Podobnie jak inne środki znieczulające, bupiwakaina powoduje odwracalne zahamowanie przewodnictwa impulsów nerwowych poprzez hamowanie transportu jonów sodowych przez błonę komórkową nerwu.

Produkt leczniczy Pankaine Spinal Heavy jest roztworem hiperbarycznym i na jego początkowe rozprzestrzenianie się ma wpływ siła ciężkości.

Ponieważ dawki stosowane w znieczuleniu dooponowym są małe, w związku z tym stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym są niewielkie, a czas trwania znieczulenia miejscowego relatywnie krótszy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

pKa bupiwakainy wynosi 8,2, a współczynnik podziału wynosi 346 (w 25°C, n-oktanol/bufor fosforanowy, pH 7,4). Metabolity wykazują niższą aktywność farmakologiczną niż bupiwakaina. Bupiwakaina po podaniu podpajęczynówkowym ulega całkowitemu, dwufazowemu wchłonięciu z przestrzeni podpajęczynówkowej. Okres półtrwania w dwóch fazach wynosi odpowiednio 50 i 408 minut. Powolna faza wchłaniania jest czynnikiem decydującym o szybkości wydalania bupiwakainy i wyjaśnia różnice w okresie półtrwania bupiwakainy po podaniu dożylnym i po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej. Stężenie bupiwakainy w osoczu jest relatywnie małe po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej w porównaniu z innymi technikami znieczulenia regionalnego. Jest to spowodowane małą dawką bupiwakainy, która jest podawana podczas znieczulenia podpajęczynówkowego. Na ogół maksymalne stężenie bupiwakainy w osoczu po podaniu każdej dawki 100 mg do przestrzeni podpajęczynówkowej wynosi 0,4 mg/l. Oznacza to, że po podaniu 20 mg bupiwakainy stężenie w osoczu wynosi około 0,1 mg/l.

Metabolizm

Po podaniu dożylnym całkowity klirens bupiwakainy wynosi 0,58 l/min, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73 l, a okres półtrwania wynosi 2,7 godz. Współczynnik wychwytu wątrobowego wynosi 0,38. W osoczu bupiwakaina jest związana z α_1 -kwaśną glikoproteina, przy poziomie wiązania w osoczu wynoszącym 96%. Klirens bupiwakainy jest zależny prawie wyłącznie od metabolizmu wątrobowego i jest bardziej czuły na zmiany aktywności enzymów wątrobowych niż na zmiany przepływu wątrobowego.

Bupiwakaina łatwo przenika przez łożysko i szybko dochodzi do wyrównania stężeń wolnej bupiwakainy pomiędzy matką a płodem. Stopień wiązania z białkami osocza u płodu jest niższy niż u matki, co powoduje, że całkowite stężenie bupiwakainy w osoczu płodu jest mniejsze.

Bupiwakaina jest wydzielana z mlekiem kobiecym jednak w tak małych ilościach, że nie stanowi to ryzyka dla dziecka.

Eliminacja

Bupiwakaina podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie, głównie na drodze hydroksylacji aromatycznej do 4-hydroksybupiwakainy i N-dealkilacji do PPX. Mediatorem obu tych reakcji jest cytochrom P450 3A4. W ciągu 24 godzin około 1% bupiwakainy ulega eliminacji w moczu w postaci niezmienionej, a 5% w postaci PPX. W trakcie ciągłego podawania bupiwakainy oraz po jego zakończeniu stężenia PPX oraz 4-hydroksybupiwakainy w osoczu są niskie w porównaniu z lekiem macierzystym.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

U dzieci farmakokinetyka jest podobna do tej u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych bupiwakainy dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności ostrej oraz przewlekłej, toksycznego wpływu na rozród, działania mutagennego i toksyczności miejscowej, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza działaniami, których można się spodziewać na podstawie działania farmakodynamicznego wysokich dawek bupiwakainy (np. objawów ze strony OUN i działania toksycznego na serce).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza jednowodna
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po otwarciu: należy zużyć bezzwłocznie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka o pojemności 5 mL z bezbarwnego szkła (typu I). Opakowanie zawierające 1, 5 lub 10 ampułek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć

zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PANPHARMA
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
FRANCJA

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY I TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**