

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BUPIVACAINUM HYDROCHLORICUM WZF 0,5%, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg bupiwakainy chlorowodorku (*Bupivacaini hydrochloridum*).

Każda ampułka 10 ml zawiera 50 mg bupiwakainy chlorowodorku.

Każda fiolka 20 ml zawiera 100 mg bupiwakainy chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każdy ml roztworu zawiera 3,15 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty i bezbarwny płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bupivacainum hydrochloricum WZF 0,5% stosuje się w celu wywołania znieczulenia, szczególnie jeśli wymagany jest długi czas jego trwania: znieczulenia nasiękowego, znieczulenia nerwów obwodowych, znieczulenia zewnątrzoponowego. Produkt Bupivacainum hydrochloricum WZF 0,5% jest szczególnie zalecany w leczeniu bólu, np. podczas porodu, ponieważ po jego zastosowaniu blokada czuciowa jest silniejsza niż blokada ruchowa.

Bupivacainum hydrochloricum WZF 0,5% jest wskazany:

- w znieczuleniach podczas zabiegów chirurgicznych u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat,
- w leczeniu ostrego bólu u dorosłych, niemowląt i dzieci w wieku od 1. roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt nie zawiera środków konserwujących.

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Procedury znieczulenia regionalnego u dzieci powinni przeprowadzać wykwalifikowani klinicyści, dobrze znający tę grupę pacjentów oraz technikę przeprowadzania znieczulenia.

Dawki podane w tabeli należy potraktować jako zalecane do stosowania u dzieci.

Występują różnice osobnicze. U dzieci z dużą masą ciała często konieczne jest zmniejszenie dawki, należy ją ustalić w oparciu o należną masę ciała.

Czynniki mające wpływ na określone techniki wykonywania blokad oraz na indywidualne wymagania pacjenta opisane są w podręcznikach anestezjologii. Należy stosować najmniejszą dawkę potrzebną do uzyskania odpowiedniego znieczulenia.

Zalecane dawkowanie u dzieci

	Stężenie (mg/ml)	Objętość (ml/kg)	Dawka (mg/kg)	Początek działania (minuty)	Czas działania (godziny)
Leczenie ostrego bólu (w okresie około- i pooperacyjnym)					
Zewnątrzoponowe krzyżowe	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Zewnątrzoponowe lędźwiowe	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Zewnątrzoponowe ^{b)} piersiowe	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Znieczulenie nasiękowe wokół pola operacyjnego (np. blokady małych nerwów i infiltracja)	2,5		0,5-2		
	5,0		0,5-2		
Blokady nerwów obwodowych (np. biodrowo-pachwinowa – biodrowo-podbrzusna)	2,5		0,5-2	a)	
	5,0		0,5-2	a)	

^{a)} Rozpoczęcie działania i czas działania obwodowej blokady nerwów zależy od rodzaju blokady i podawanej dawki.

^{b)} Blokady zewnątrzoponowe piersiowe wymagają podawania zwiększanych dawek do osiągnięcia pożądanego poziomu znieczulenia.

U dzieci dawkę całkowitą należy wyznaczać na podstawie rzeczywistej masy ciała, maksymalnie do 2 mg/kg masy ciała.

Należy powtarzać aspirację przed i podczas podawania dawki należytą leku w celu uniknięcia podania donaczyniowego. Dawkę należytą należy wstrzykiwać powoli w dawkach podzielonych, zwłaszcza podczas podawania zewnątrzoponowego w odcinek lędźwiowy i piersiowy, stale i uważnie monitorując czynności życiowe pacjenta.

Znieczulenie nasiękowe okołomigdałkowe przeprowadzono u dzieci w wieku powyżej 2 lat z zastosowaniem bupiwakainy o mocy 2,5 mg/ml w dawce od 7,5 do 12,5 mg na migdałek.

Blokady biodrowo-pachwinowe - biodrowo-podbrzusne przeprowadzono u dzieci w wieku 1. roku życia lub starszych z zastosowaniem bupiwakainy o mocy 2,5 mg/ml w dawce 0,1-0,5 ml/kg mc., co odpowiada 0,25-1,25 mg/kg mc. Dzieci w wieku 5 lat lub starsze otrzymywały bupiwakainę o mocy 5 mg/ml w dawce 1,25-2 mg/kg mc.

W celu wykonania blokady prąca stosowano bupiwakainę o mocy 5 mg/ml w całkowitej dawce 0,2-0,5 ml/kg mc., co odpowiada 1-2,5 mg/kg mc.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności Bupivacainum hydrochloricum WZF 0,5% u dzieci poniżej 1. roku życia. Dostępne dane są ograniczone.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przerywanych wstrzyknięć (bolusów) podawanych zewnątrzoponowo lub infuzji ciągłej. Dostępne dane są ograniczone.

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

W poniższej tabeli znajdują się zalecenia dotyczące dawkowania produktu w najczęściej stosowanych technikach znieczulenia. Dawka indywidualna powinna być wyliczona z uwzględnieniem doświadczenia lekarza oraz stanu ogólnego pacjenta.

W przypadku stosowania przedłużonego znieczulenia poprzez wykorzystanie techniki znieczulenia ciągłego lub powtarzanych dawek należy rozważyć możliwość osiągnięcia toksycznego stężenia w osoczu lub wystąpienia miejscowego uszkodzenia nerwów.

Zalecane dawkowanie

	Stężenie (mg/ml)	Objętość (ml)	Dawka (mg)	Początek działania (minuty)	Czas działania (godziny)
Znieczulenie do zabiegu chirurgicznego					
Zewnątrzoponowe lędźwiowe do zabiegu chirurgicznego ¹⁾	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Zewnątrzoponowe lędźwiowe do cięcia cesarskiego ¹⁾	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Zewnątrzoponowe piersiowe do zabiegu chirurgicznego ¹⁾	2,5 5,0	5-15 5-10	12,5-37,5 25-50	10-15 10-15	1,5-2 2-3
Zewnątrzoponowe krzyżowe ¹⁾	2,5 5,0	20-30 20-30	50-75 100-150	20-30 15-30	1-2 2-3
Blokada nerwów obwodowych ²⁾ (splot ramienny, udowy, kulszowy)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Znieczulenie nasiętkowe, blokady małych nerwów	2,5 5,0	<60 ≤30	<150 ≤150	1-3 1-10	3-4 3-8
Leczenie ostrego bólu					
Zewnątrzoponowe lędźwiowe					

Dawka pojedyncza ³⁾ (np. znieczulenie w okresie pooperacyjnym)	2,5	6-15 najmniejszy odstęp pomiędzy dawkami to 30 minut	15-37,5 najmniejszy odstęp pomiędzy dawkami to 30 minut	2-5	1-2
Znieczulenie ciągłe ⁴⁾	1,25 2,5	10-15/godz. 5-7,5/godz.	12,5-18,8/godz. 12,5-18,8/godz.		
Znieczulenie ciągłe podczas porodu ⁴⁾	1,25	5-10/godz.	6,25-12,5/godz.		
Zewnątrzoponowe piersiowe znieczulenie ciągłe	1,25 2,5	5-10/godz. 4-7,5/godz.	6,3-12,5/godz. 10-18,8/godz.		
Podanie dostawowe ⁶⁾ (np. pojedyncze wstrzyknięcie po artroskopii kolana)	2,5	≤40	≤100 ⁵⁾	5-10	2-4 godziny
Znieczulenie nasiękowe, blokady małych nerwów	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

- 1) Dawka uwzględnia dawkę próbną.
- 2) W przypadku znieczulenia dużych nerwów dawkę należy dostosować w zależności od miejsca podania i stanu ogólnego pacjenta. Znieczulenie nerwów międzyżebrowych i splotu ramiennego z dostępu nadobojczykowego wiąże się ze zwiększoną częstością ciężkich działań niepożądanych, niezależnie od użytego do znieczulenia lokalnego anestetyku (patrz punkt 4.4).
- 3) Dawka całkowita ≤400 mg/24 godziny.
- 4) Roztwór ten jest często stosowany w znieczuleniu zewnątrzoponowym do leczenia bólu w połączeniu z lekiem opioidowym. Dawka całkowita ≤400 mg/24 godziny.
- 5) Jeżeli jednocześnie u pacjenta jest stosowana bupiwakaina w innych technikach znieczulenia całkowita podana dawka bupiwakainy nie powinna przekraczać 150 mg.
- 6) Po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszano przypadki chondrolizy u pacjentów otrzymujących pooperacyjnie dostawowo ciągły wlew środków miejscowo znieczulających.

Wymienione w tabeli dawki uważa się za wystarczające do wystąpienia znieczulenia u dorosłego pacjenta. Początek działania i czas działania może być różny u poszczególnych pacjentów. Wartości podane w tabeli to zazwyczaj wymagany zakres dawek. Należy uwzględnić różne czynniki mogące wpływać na poszczególne techniki znieczulenia oraz indywidualne wymagania pacjenta.

Należy unikać niepotrzebnego stosowania dużych dawek leków miejscowo znieczulających. W celu uzyskania całkowitej blokady wszystkich włókien nerwowych w dużych nerwach konieczne są większe stężenia leku. Do uzyskania całkowitej blokady mniejszych nerwów lub znieczulenia o mniejszej sile (np. zniesienie bólu porodowego) wskazane jest zastosowanie mniejszych stężeń. Objętość podanego leku decyduje o wielkości obszaru znieczulenia.

Zaleca się uważną aspirację przed i podczas podawania leku w celu uniknięcia podania donaczyniowego. Dawkę główną bupiwakainy należy wstrzykiwać powoli, z szybkością 25 mg do

50 mg/min lub podawać lek w dawkach podzielonych. Jednocześnie należy uważnie kontrolować czynności fizjologiczne i utrzymywać kontakt słowny z pacjentem.

Przed podaniem leku do przestrzeni zewnątrzoponowej, zaleca się zastosowanie dawki próbnej 3 do 5 ml roztworu bupiwakainy z adrenaliną. Niezamierzone podanie donaczyniowe leku można rozpoznać na podstawie przemijającego przyspieszenia czynności serca, a niezamierzone podanie do przestrzeni podpajęczynówkowej po wystąpieniu objawów blokady. W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać podawanie leku.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że dawka dobową 400 mg jest dobrze tolerowana przez przeciętnego dorosłego.

4.3 Przeciwwskazania

Bupivacainum hydrochloricum WZF 0,5% jest przeciwwskazany:

- w przypadku nadwrażliwości na bupiwakainy chlorowodorek, inne leki miejscowo znieczulające o budowie amidowej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- w odcinkowym znieczuleniu dożylnym (blokada Bier'a).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Odnotowano przypadki zatrzymania akcji serca oraz zgony podczas stosowania bupiwakainy do znieczulenia zewnątrzoponowego lub blokady nerwów obwodowych. W niektórych przypadkach powrót wydolnego hemodynamicznie rytmu serca następował po długo trwającym postępowaniu resuscytacyjnym. Opisywano również przypadki nieskutecznej resuscytacji, mimo prawidłowego sposobu jej wykonania.

Tak jak inne leki miejscowo znieczulające, nadmierne stężenia bupiwakainy we krwi mogą wywołać wystąpienie objawów toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia. Należy bezwzględnie unikać podania bupiwakainy do naczynia krwionośnego (patrz punkt 4.2: Dawkowanie i sposób podawania). W każdym przypadku przedawkowania lub niezamierzonego podania donaczyniowego mogą wystąpić ostre ogólnoustrojowe objawy toksyczności. W przypadku dużych stężeń ogólnoustrojowych bupiwakainy obserwowano zaburzenia rytmu, migotanie komór, nagłe zatrzymanie akcji serca i zgon.

Techniki znieczulenia regionalnego powinny być stosowane w ośrodkach zatrudniających przeszkolony personel i odpowiednio wyposażonych. Należy zapewnić dostęp do wyposażenia i leków koniecznych do monitorowania i resuscytacji pacjenta. Przed wykonywaniem większości blokad, przed zabiegiem należy zapewnić dostęp do żyły pacjenta. Lekarz prowadzący znieczulenie powinien postępować tak, aby uniknąć niezamierzonego donaczyniowego podania leku, powinien być odpowiednio wyszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych i (lub) ostrych objawów toksyczności.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas wykonywania znieczulenia dużych pni nerwowych, z uwagi na konieczność użycia dużej objętości leku miejscowo znieczulającego. Ze względu na dobre unaczynienie tych okolic oraz fakt, że znieczulenie wykonuje się w okolicy dużych naczyń, zwiększa się również ryzyko donaczyniowego podania produktu lub wchłonięcia się leku do krążenia ogólnego i zwiększenia jego stężenia w osoczu.

Pacjenci w złym stanie ogólnym, wynikającym z wieku lub innych schorzeń, np. ciężkiej choroby wątroby lub ciężkiej niewydolności nerek wymagają szczególnej uwagi, chociaż często u tej grupy pacjentów jest wskazane wykonanie znieczulenia regionalnego. Należy zachować szczególne środki ostrożności stosując leki miejscowo znieczulające u pacjentów z częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia w mięśniu sercowym ze względu na możliwość zahamowania przewodzenia. U pacjentów otrzymujących leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron) należy zachować szczególną ostrożność i wdrożyć monitorowanie EKG, ze względu na możliwość sumowania się wpływu tych leków na serce.

W czasie trwania znieczulenia zewnątrzoponowego może wystąpić hipotensja oraz bradykardia. Ryzyku wystąpienia tych objawów można zapobiec przez podanie przed znieczuleniem roztworów elektrolitów lub koloidów dożylnie lub podając leki obkurczające naczynia. W przypadku wystąpienia hipotensji należy podać dożylnie efedrynę w dawce od 5 mg do 10 mg. Jeśli jest to konieczne dawkę można powtórzyć. Dawka efedryny stosowana u dzieci zależy od wieku i masy ciała.

Podczas znieczulenia zewnątrzoponowego może dojść do depresji układu sercowo-naczyniowego, szczególnie narażeni są pacjenci z hipowolemią. Znieczulenie zewnątrzoponowe należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami krążenia.

Znieczulenia regionalne wykonywane w okolicy głowy i szyi, niezależnie od zastosowanego leku znieczulenia miejscowego, związane jest z większą częstością ciężkich działań niepożądanych. Niezamierzone dotętnicze podanie leku może powodować objawy toksyczności ze strony mózgu, nawet po podaniu małych dawek leku.

Lek podany pozagałkowo, może w bardzo rzadkich przypadkach przeniknąć do przestrzeni podpajęczynówkowej mózgu powodując czasową ślepotę, zatrzymanie czynności serca, bezdech, drgawki itp. Sytuacje te powinny być jak najszybciej rozpoznane i wdrożone odpowiednie leczenie.

W przypadku znieczulenia okołogałkowego i pozagałkowego istnieje ryzyko trwałej dysfunkcji mięśni oka. Jest to związane przede wszystkim z uszkodzeniem i (lub) miejscowym działaniem toksycznym na nerw i (lub) mięśnie. Ciężkość reakcji tkankowej zależy od stopnia uszkodzenia, stężenia zastosowanego leku miejscowo znieczulającego i czasu ekspozycji tkanek na lek znieczulający. Dlatego tak, jak w przypadku innych leków miejscowo znieczulających, należy stosować najmniejsze skuteczne stężenie i dawkę. W przypadku znieczulenia okołogałkowego i pozagałkowego leki obkurczające naczynia i inne środki mogą nasilać to działanie, dlatego należy je stosować tylko wtedy, gdy jest to niezbędne.

Znieczulenie okołoszyjkowe może doprowadzić do bradykardii lub tachykardii u płodu, dlatego konieczne jest ścisłe monitorowanie częstości pracy serca płodu.

Należy zachować ostrożność, gdy bupiwakaina jest podawana dostawowo, jeśli występuje podejrzenie niedawno przebytego urazu stawu lub staw był poddawany zabiegowi chirurgicznemu, który mógł doprowadzić do powstania rozległego naruszenia powierzchni stawowej. W tych sytuacjach bupiwakaina szybciej wchłania się z miejsca podania i osiąga większe stężenia w osoczu.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki chondrolizy u pacjentów otrzymujących pooperacyjnie dostawowo ciągły wlew środków miejscowo znieczulających. Większość doniesień dotyczyła chondrolizy w obrębie stawu barkowego. Ze względu na wiele czynników mogących się przyczyniać do wystąpienia chondrolizy i niespójności w piśmiennictwie naukowym związek przyczynowo- skutkowy nie został ustalony.

Nie udokumentowano stosowania bupiwakainy w blokadzie dostawowej u dzieci w wieku od 1 do 12 lat.

Nie udokumentowano stosowania bupiwakainy w blokadzie dużych nerwów u dzieci w wieku od 1 do 12 lat.

Produkt leczniczy zawiera 3,15 mg sodu w każdym ml roztworu.

Ampułki 10 ml

Produkt leczniczy zawiera 31,5 mg sodu na 10 ml/ampułkę co odpowiada 1,58% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Fiolki 20 ml

Produkt leczniczy zawiera 63 mg sodu na 20 ml/fiolkę co odpowiada 3,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy może być rozcieńczany - patrz punkt 6.6. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika, powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania bupiwakainy u pacjentów, u których równocześnie stosowane są inne leki miejscowo znieczulające lub środki o budowie zbliżonej do leków miejscowo znieczulających o budowie amidowej, np. o działaniu przeciwaritmicznym, takie jak lidokaina, ponieważ mogą sumować się działania toksyczne tych leków.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji bupiwakainy i leków przeciwaritmicznych klasy III (np. amiodaronu), jednak podczas stosowania tego leczenia skojarzonego zaleca się zachowanie ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie stwierdzono, aby bupiwakaina miała wpływ na proces rozrodu u ludzi.

W badaniach na szczurach bupiwakaina podawana w dużych dawkach miała wpływ na embriogenezę, jeżeli była podawana szczurom w okresie ciąży, oraz na przeżywalność młodych w okresie tuż po porodzie.

Produktu nie należy stosować we wczesnym okresie ciąży, chyba że w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Bupiwakaina stosowana w dawkach terapeutycznych przenika do mleka kobiecego w ilościach tak małych, że nie stwarza to ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zależności od wielkości dawki leki miejscowo znieczulające mogą wywierać nieznaczny wpływ na funkcje psychomotoryczne i koordynację ruchową.

4.8 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych bupiwakainy jest podobny do innych długo działających leków miejscowo znieczulających. Działania niepożądane wywołane bezpośrednio przez lek są niekiedy trudne do odróżnienia od fizjologicznych skutków blokady nerwów (np. spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia), bezpośredniego skutku nakłucia igłą (np. uszkodzenie nerwu) lub stanowią pośredni skutek nakłucia (np. krwiak podtwardówkowy).

Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania (bardzo często ≥ 10 , często $\geq 1/100$, $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: parestezje, zawroty głowy.

Niezbyt często: objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, uczucie drętwienia wokół ust, drętwienie języka, przeculica słuchowa, zaburzenia widzenia, utrata przytomności, drżenia mięśniowe, zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia wymowy).
Rzadko: neuropatia, uszkodzenia nerwów obwodowych, zapalenie pajęczynówki.

Zaburzenia oka

Rzadko: podwójne widzenie.

Zaburzenia serca

Często: bradykardia.

Rzadko: zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: hipotensja.

Często: nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: depresja oddechowa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

Często: wymioty.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zatrzymanie moczu.

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, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania dotyczą przede wszystkim układu krążenia oraz ośrodkowego układu nerwowego. Wystąpienie działań toksycznych wiąże się z dużym stężeniem bupiwakainy w osoczu, co może być spowodowane podaniem bardzo dużej dawki leku, szybkim wchłonięciem się leku do krążenia ogólnoustrojowego lub niezamierzonym podaniem donaczyniowym (patrz punkt 4.4). Objawy ze strony układu nerwowego są podobne dla wszystkich środków miejscowo znieczulających o budowie amidowej, przy czym zależnie od zastosowanego leku różne jest nasilenie objawów (zarówno ilościowe, jak i jakościowe) ze strony układu krążenia.

Przypadkowe podanie donaczyniowe może wywołać natychmiastowe wystąpienie objawów zatrucia (w ciągu kilku sekund do kilku minut od podania). W razie przedawkowania leku objawy zatrucia występują później (15 do 60 minut od podania), gdyż w takiej sytuacji stężenie leku we krwi zwiększa się wolniej.

Objawy zatrucia ze strony ośrodkowego układu nerwowego narastają stopniowo. Początkowo obserwuje się takie objawy, jak drętwienie ust i wokół ust, drętwienie języka, zawroty głowy, szumy w uszach i przeculica słuchowa, zaburzenia widzenia. Następnie występują zaburzenia artykulacji i skurcze mięśni, które mogą poprzedzać wystąpienie uogólnionych drgawek. Do kolejnych objawów należą: utrata przytomności i drgawki typu *grand mal*, które trwają od kilku sekund do kilku minut. Ze

względu na zwiększoną aktywność mięśniową oraz zaburzenia oddychania podczas drgawek szybko dochodzi do hipoksji i hiperkapanii.

W ciężkich przypadkach może nawet dojść do zatrzymania oddechu. Kwasica, hiperkaliemia i hipoksja nasilają działanie toksyczne środków miejscowo znieczulających. Objawy ustępują po redystrybucji leku z ośrodkowego układu nerwowego oraz w wyniku jego metabolizmu i wydalania. Powrót do stanu sprzed podania leku następuje szybko, o ile nie podano bardzo dużych dawek leku.

Bardzo rzadko mogą wystąpić ciężkie objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zazwyczaj są one poprzedzone objawami zatrucia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Jeśli pacjent otrzymuje leki znieczulające ogólnie lub duże dawki leków uspokajających to objawy zatrucia ze strony układu sercowo-naczyniowego mogą wystąpić bez poprzedzających objawów zatrucia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. W razie dużego ogólnoustrojowego stężenia bupiwakainy może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, bradykardia, zaburzenia rytmu serca oraz zatrzymanie czynności serca. W rzadkich przypadkach zatrzymanie czynności serca występowało bez objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

U dzieci znieczulanych ogólnie wczesne objawy toksyczności mogą być trudne do wykrycia.

Postępowanie w razie wystąpienia objawów toksyczności ostrej

W razie wystąpienia objawów toksyczności ostrej należy natychmiast przerwać podawanie leku.

W razie wystąpienia hipotensji i bradykardii należy podać od 5 do 10 mg efedryny dożylnie. Dawkę można powtórzyć po 2-3 minutach jeśli jest to konieczne. Dawka efedryny stosowana u dzieci zależy od wieku i masy ciała. W razie zatrzymania czynności serca, może być konieczne prowadzenie resuscytacji przez długi czas.

W razie zatrzymania czynności serca, należy niezwłocznie rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową. Bardzo ważne jest aby zapewnić właściwe utlenowanie krwi, wentylację i wspomaganie krążenia.

Leczenie pacjentów, u których wystąpił napad drgawek, ma na celu przede wszystkim utrzymanie wentylacji i zapewnienie odpowiedniego natlenowania, przerwanie napadu drgawek oraz utrzymanie krążenia. Należy podać tlen, jeśli jest to konieczne, zastosować wentylację wspomaganą lub kontrolowaną (maska tlenowa, worek samorozprężalny typu Ambu lub intubacja dotchawicza). Jeśli napad drgawek nie ustąpi samoistnie w ciągu 15 do 20 sekund, należy podać dożylnie lek przeciwdrgawkowy. Tiopental podany dożylnie w dawce 1-3 mg/kg mc. powoduje szybkie ustąpienie drgawek. Można również podać dożylnie diazepam w dawce 0,1 mg/kg mc., jednak drgawki ustępują znacznie wolniej. Przedłużające się drgawki mogą powodować zaburzenia oddychania i natlenienia pacjenta. W takim przypadku można podać lek zwiotczający mięśnie np. sukcyńlocholinę w dawce 1 mg/kg mc., pacjenta zaintubować dotchawiczo i prowadzić wentylację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki znieczulające działające miejscowo.
Kod ATC: N01BB01

Bupiwakaina jest długo działającym środkiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Wykazuje działanie znieczulające i analgetyczne. W dużych dawkach powoduje znieczulenie chirurgiczne, w mniejszych powoduje blokadę czuciową i mniej nasiloną blokadę ruchową.

Początek i czas działania bupiwakainy zależą od dawki i miejsca podania.

Bupiwakaina, tak jak inne leki miejscowo znieczulające powoduje odwracalne zahamowanie przewodzenia impulsów nerwowych na skutek zmniejszenia przepuszczalności błony komórkowej neuronu dla jonów sodowych. Uważa się, że kanały sodowe błony komórkowej neuronu są

receptorami dla leków miejscowo znieczulających. Podobne działanie wywołuje bupiwakaina w pobudliwych błonach komórek mózgu i mięśnia sercowego. Jeśli bupiwakaina w dużych dawkach znajdzie się w układzie krążenia mogą wystąpić objawy jej toksycznego działania. Dotyczą one przede wszystkim układu nerwowego i krążenia.

Objawy toksyczności ze strony układu nerwowego pojawiają się jako pierwsze, ponieważ do ich wystąpienia wystarczy mniejsze stężenie bupiwakainy w osoczu. Do objawów bezpośredniego działania na mięsień serca należą zwolnienie przewodnictwa, ujemny wpływ inotropowy, zatrzymanie akcji serca.

Pośredni wpływ na układ sercowo-naczyniowy tj. hipotensja i bradykardia może wystąpić podczas znieczulenia zewnątrzoponowego i zależy od rozległości współistniejącej blokady współczulnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metabolity bupiwakainy wykazują mniejszą aktywność niż bupiwakaina. Stężenie bupiwakainy zależy od podanej dawki, drogi podania i unaczynienia miejsca podania.

Bupiwakaina wchłania się z przestrzeni zewnątrzoponowej dwufazowo i całkowicie, a okresy półtrwania wynoszą odpowiednio 7 minut i 6 godzin. Mała szybkość wchłaniania wpływa na szybkość eliminacji bupiwakainy, w związku z tym okres półtrwania bupiwakainy po podaniu zewnątrzoponowym jest mniejszy niż po podaniu dożylnym.

Klirens bupiwakainy wynosi 0,58 l/min, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73 l, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2,7 godziny, a współczynnik ekstrakcji wątrobowej po podaniu dożylnym 0,38. Bupiwakaina wiąże się z białkami osocza w 96% (głównie z kwaśną alfa-1-glikoproteiną).

Metabolizm bupiwakainy zachodzi przede wszystkim w wątrobie i zależy głównie od zmian aktywności enzymów wątrobowych, w mniejszym stopniu od perfuzji wątrobowej.

U dzieci w wieku od 1 roku do 7 lat farmakokinetyka jest podobna jak u dorosłych.

Po podawaniu ciągłym w znieczuleniu zewnątrzoponowym obserwowano zwiększenie całkowitego stężenia w osoczu. Wynika to ze zwiększenia stężenia kwaśnej alfa-1-glikoproteiny w okresie pooperacyjnym. Stężenie niezwiązanej, farmakologicznie czynnej bupiwakainy jest podobne przed operacją i po operacji.

Bupiwakaina łatwo przenika przez łożysko, a stężenie niezwiązanej bupiwakainy jest takie samo u matki jak u płodu. Jednak całkowite stężenie w osoczu jest mniejsze u płodu, ponieważ stopień wiązania się bupiwakainy z białkami osocza jest mniejszy u płodu.

Bupiwakaina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, przede wszystkim na drodze aromatycznego uwodnienia do 4-hydroksy-bupiwakainy i N-dealkilacji do PPX, przy udziale P450 3A4. Około 1% bupiwakainy jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin i mniej więcej 5% jako PPX. Stężenie PPX i 4-hydroksy-bupiwakainy podczas i po podawaniu ciągłym jest małe w porównaniu do stężenia bupiwakainy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka poza działaniem farmakologicznym obserwowanym po podaniu dużych dawek bupiwakainy (np. działanie na ośrodkowy układ nerwowy i kardiotoxyczność).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny 10% (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie zaleca się mieszania produktu z roztworami o odczynie zasadowym, np. wodorowęglanami, ponieważ może dojść do wytrącenia się osadu.
Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu fiołki:
Po pobraniu pierwszej dawki, niezużyta w ciągu 24 godzin zawartość fiołki należy zniszczyć.

Okres ważności po pierwszym otwarciu ampułki:
Zużyć natychmiast po otwarciu.

Okres ważności rozcieńczonego produktu:
Po rozcieńczeniu 0,9% roztworem NaCl lub 5% roztworem glukozy, wykazano chemiczną i fizyczną trwałość przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (lodówka).
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Mieszaninę produktu Bupivacainum hydrochloridum WZF 0,5% z fentanylem, siarczanem morfiny, sufentanylem w jednej strzykawce należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułki i fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem, w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Warunki przechowywania po rozcieńczeniu produktu – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Ampułki ze szkła bezbarwnego 10 ml - 10 sztuk w tekturowym pudełku.
- Fiołki ze szkła bezbarwnego 20 ml zamykane korkiem gumowym i kapslem aluminiowym - 5 sztuk w tekturowym pudełku.

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

Produkt można rozcieńczać w 0,9% roztworze NaCl lub 5% roztworze glukozy (patrz punkt 6.3). Wykazano, że produkt Bupivacainum hydrochloricum WZF 0,5% można mieszać w jednej strzykawce z fentanylem, siarczanem morfiny, sufentanylem. Należy podać bezpośrednio po zmieszaniu. Pozostałości roztworu w strzykawce należy usunąć (patrz punkt 6.3).

Wszystkie czynności związane z rozcieńczaniem oraz mieszaniem produktu z innymi produktami leczniczymi należy wykonywać w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach.

Produkt nie zawiera środków konserwujących – okres ważności po pierwszym otwarciu – patrz punkt 6.3.

Instrukcja otwierania ampułki

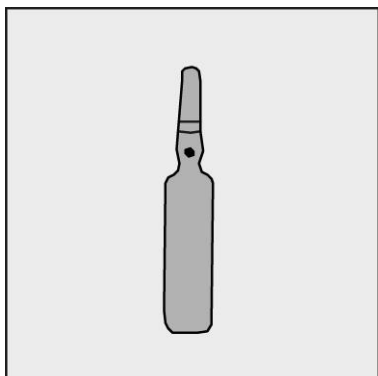
Przed otwarciem ampułki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampułki. Można delikatnie potrząsnąć ampułką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu. Na każdej ampułce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby otworzyć ampułkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampułki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

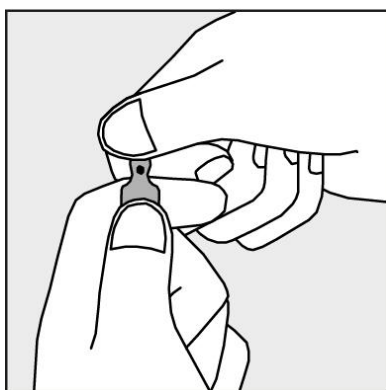
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niez użytę produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

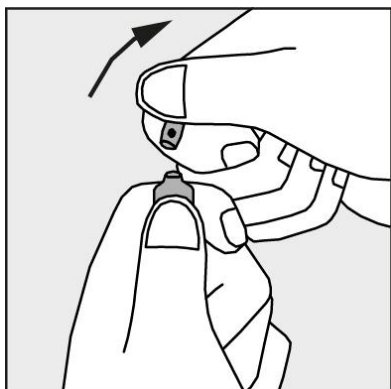
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2796

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

Ampułki 10 ml

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.1980 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.04.2012 r.

Fiolki 20 ml

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.01.1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.04.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.08.2023 r.