

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bupivacaine Claris, 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Moc 2,5 mg/ml

Każdy mililitr zawiera 2,5 mg chlorowodoru bupiwakainy.

Każda fiolka z 10 ml roztworu zawiera 25 mg chlorowodoru bupiwakainy.

Każda fiolka z 20 ml roztworu zawiera 50 mg chlorowodoru bupiwakainy.

Substancja pomocnicza:

Każdy mililitr roztworu zawiera 3,15 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, przezroczysty, 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 Bupivacaine Claris jest również wskazany do zmniejszania bólów porodowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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 pojedyncza dawka do 150 mg chlorowodoru bupiwakainy jest dawką odpowiednią. Następnie można podawać dawki do 50 mg co dwie godziny. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 2 mg/kg w czterogodzinnym przedziale czasowym.

Przy stosowaniu długotrwałych znieczuleń, czy to metodą ciągłego wlewu czy to przez wielokrotne podawanie leku w całej dawce jednorazowo (w bolusie), należy rozważyć ryzyko powstania toksycznego stężenia w osoczu lub wywołania miejscowego uszkodzenia nerwu.

Dawki podane w tabeli zamieszczonej poniżej należy traktować jako orientacyjne do stosowania u przeciętnej osoby dorosłej. Spotyka się osobnicze zmiany w odniesieniu do momentu, od kiedy znieczulenie zaczyna działać, jak i czasu jego trwania. 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, godz.
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 opera- cyjnego (np. blokady małych nerwów, znie- czulenie 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 kola- nowego)	2,5	≤40	≤100	5-10	2-4 godz. po wyda- leniu leku z organi-

					zmu
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 spłotu ramiennego z dostępu między mięśniami pochyłymi i z innego dostępu mogą być związane z większą częstością występowania poważnych działań niepożądanych, bez względu na zastosowanie określonego leku znieczulającego miejscowo (patrz również punkt 4.4).
- 3) Ogółem ≤500 mg/24 godz.
- 4) Roztwór ten stosuje się często do podawania zewnątrzoponowego razem z odpowiednim opioidem, w leczeniu bólu. Całkowita dawka ≤500 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, to 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 powietrza, a dawkę główną powinno się wstrzykiwać powoli lub w niewielkich porcjach, z szybkością 25-50 mg/min. Podczas zabiegu należy ściśle obserwować 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.

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.

Pacjenci pediatryczni w wieku od 1 do 12 lat

	Stężenie, mg/ml	Objętość, ml	Dawka, mg	Początek działania leku, min	Czas trwania znieczule- nia, godz.
Łagodzenie ostrego bólu (przed- i pooperacyjnego)					
Podawanie zewnątrzoponowe do 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	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

Dawki podane w tabeli należy traktować jako orientacyjne do stosowania w pediatrii. Występują różnice osobnicze. U dzieci o dużej masie ciała często zachodzi potrzeba stopniowego zmniejszania dawki w oparciu o idealną masę ciała. Wartości współczynników mających wpływ na określone metody znieczulania i dostosowujące warunki do indywidualnego pacjenta należy zaczerpnąć z podręczników. U dzieci dawkę (do 2 mg/kg) należy obliczyć na podstawie masy ciała.

Do stosowania w dawkach, których nie można uzyskać przy użyciu tej mocy leku, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Bupivacaine Claris jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z nadwrażliwością na chlorowodorek bupiwakainy, miejscowe środki znieczulające typu amidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

- aktywne choroby ośrodkowego układu nerwowego z ostrym przebiegiem takie jak: zapalenie opon mózgowych, guzy, wirusowe zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego (choroba Heinego i Medina) i krwotok śródczaszkowy;
- zwężenie kanału kręgowego i aktywna choroba kręgosłupa (na przykład: zapalenie kręgosłupa, gruźlica, guzy) lub niedawno przebyte zdarzenia urazowe (na przykład złamania);
- posocznica;
- niedokrwistość złośliwa z podostrym przebiegiem zwyrodnienia szpiku kostnego;
- zakażenie skóry zarazkami ropotwórczymi w miejscu wstrzyknięcia lub w jego otoczeniu;
- wstrząs sercowy lub oligowolemiczny;
- zaburzenia krzepnięcia lub obecnie stosowane leczenie przeciwzakrzepowe.

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 donaczyniowo. W związku z dużymi stężeniami bupiwakainy w krążeniu układowym zanotowano przypadki takie jak niemiarowość komorowa serca, migotanie komór, nagła zapaść krążeniowa i zgon.

Blokady większych nerwów obwodowych mogą wymagać podawania w dużych objętościach środków znieczulających miejscowo w miejscach 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.

Przed przystąpieniem do blokady nerwu należy wykonać dostęp dożylny do celów resuscytacji. Klinicyści powinni być odpowiednio wyszkoleni do wykonywania takich zabiegów i znać zasady rozpoznawania i leczenia działań niepożądanych, układowego działania toksycznego i innych powikłań (patrz punkt 4.9).

Tam, gdzie stosowane jest miejscowe lub ogólne znieczulenie, na miejscu zabiegu powinien znajdować się odpowiedni sprzęt reanimacyjny. Klinicysta odpowiedzialny za zabieg powinien przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności celem uniknięcia wstrzyknięcia donaczyniowego (patrz punkt 4.2).

Przedawkowanie lub omyłkowe wstrzyknięcie dożylnie może wywołać reakcje toksyczne.

Wielokrotne wstrzyknięcie chlorowodoru bupiwakainy może wywołać znaczne zwiększenie stężenia leku we krwi z każdym kolejnym podaniem dawki, na skutek powolnego gromadzenia się leku. Tolerancja zmienia się w zależności od stanu pacjenta. Pacjenci wycieńczeni, w podeszłym wieku lub z ostrym zachorowaniem powinni otrzymywać dawki zmniejszone odpowiednio do ich stanu fizycznego.

Pacjenci, u których stosowanie leku wiąże się z ryzykiem, oraz ryzyko związane z pewnymi metodami wywoływania znieczulenia:

Pacjenci leczeni lekami antyarytmicznymi klasy III (takimi jak np. amiodaron) powinni znajdować się pod szczególnym nadzorem i być monitorowani EKG, ponieważ niekorzystne działania na serce mogą się kumulować (efekt addycyjny).

Tylko w sporadycznych przypadkach środki znieczulające miejscowo typu amidowego wywoływały reakcje uczuleniowe (w najpoważniejszych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny).

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 metabolizowana jest w wątrobie, należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wątroby lub u których występuje zmniejszenie przepływu krwi przez wątrobę.

Efekty 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 z użyciem dowolnego leku znieczulającego miejscowo może spowodować niedociśnienie krwi i bradykardię, czego należy się spodziewać i przedsięwziąć odpowiednie środki. Ze środków tych można wymienić uprzednie podanie do krwioobiegu roztworu krystaloidów lub koloidów. Jeśli nastąpi obniżenie ciśnienia, to należy je leczyć lekiem podwyższającym ciśnienie, takim jak efedryna w dawce 10–15 mg, podanej dożylnie. Głębokie obniżenie ciśnienia krwi może wynikać z hipowolemii na skutek krwotoku lub odwodnienia albo zamknięcie głównej tętnicy i żyły głównej u pacjentów z wielkim wodobrzuszem, wielkimi guzami w jamie brzusznej lub w zaawansowanej ciąży. Znacznego obniżenia ciśnienia należy unikać u pacjentów z niewydolnością serca.

U pacjentów z hipowolemią o dowolnej etiologii w czasie wprowadzania znieczulania zewnątrzoponowego może nastąpić gwałtowne i silne obniżenie ciśnienia.

Znieczulenie zewnątrzoponowe może spowodować porażenie nerwów międzyżebrowych, a pacjenci z wysiękiem opłucnowym mogą cierpieć na dolegliwości ze strony układu oddechowego. Posocznica może zwiększać ryzyko tworzenia się ropnia wewnątrzrdzeniowego w okresie pooperacyjnym.

Małe dawki leków znieczulających miejscowo wstrzyknięte w głowę i szyję, w tym znieczulenie pozagałkowe, okołozębowe i blokada splotu gwiazdźdźstego mogą wywoływać układowe działanie toksyczne w wyniku nieumyślnego wstrzyknięcia dotętniczego.

Wstrzyknięcia pozagałkowe mogą w bardzo rzadkich przypadkach osiągnąć do przestrzeni podpajęczynówkowej, wywołując poważne reakcje, w tym przejściową ślepotę, zapaść krążeniową, bezdech, drgawki.

Wstrzyknięcia poza- i okołogałkowe leków znieczulających miejscowo niosą ze sobą niewielkie ryzyko trwałego zaburzenia czynności mięśni gałki ocznej. Do głównych przyczyn należą uraz i (albo) miejscowe skutki działania toksycznego na mięśnie i (albo) nerwy. Ciężkość tego rodzaju reakcji tkankowych zależy od stopnia urazu, stężenia leku znieczulającego miejscowo oraz czasu trwania działania leku znieczulającego miejscowo na daną tkankę. Z tego powodu, tak jak w przypadku wszystkich leków znieczulających miejscowo, należy stosować najmniejsze skuteczne stężenie i dawkę leku znieczulającego miejscowo.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku wstrzykiwania leków znieczulających w miejsca objęte zapaleniem lub zakażone.

Każdy mililitr roztworu zawiera 3,15 mg (0,14 mmol) sodu. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie z kontrolowaną ilością sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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).

Doniesiono o przypadkach silnego obniżenia ciśnienia, gdy klonidynę zmieszano ze środkiem znieczulającym miejscowo, takim jak bupiwakaina, w zastosowaniach do znieczulenia. W połączeniu z ketaminą może wystąpić działanie neurotoksyczne.

4.6 Ciąża i laktacja

Istnieje niewiele danych na temat stosowania bupiwakainy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie przeżywalności potomstwa oraz działanie embriotoksyczne (patrz punkt 5.3). Możliwe ryzyko dla człowieka nie jest znane. W związku z tym nie należy stosować bupiwakainy do wstrzykiwań w okresie ciąży, o ile oczekiwane korzyści nie przewyższają ryzyka.

Bupiwakaina w postaci roztworu jest przeciwwskazana do stosowania w blokadach okołoszyjkowych w położnictwie, ponieważ po blokadzie okołoszyjkowej może wystąpić bradykardia u płodu (patrz punkt 4.3). Bupiwakaina przechodzi do mleka matki, ale w tak nieznacznych ilościach, że w zakresie dawek leczniczych nie ma żadnego ryzyka dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Bupiwakaina w postaci roztworu do wstrzykiwań ma niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i do obsługi maszyn. Trzeba jednak pamiętać, że mogą wystąpić zawroty głowy i (lub) 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 (OUN) i układem 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 ewentualnie zatrzymanie 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 rzadkim, chociaż dobrze udokumentowanym, następstwem znieczulenia regionalnego, a zwłaszcza znieczulenia zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego. Mogą być spowodowane przez szereg przyczyn, takich jak np. bezpośrednie uszkodzenie rdzenia kręgowego lub nerwów rdzeniowych, zespół tętnicy rdzeniowej przedniej, wstrzyknięcie substancji o działaniu drażniącym lub wstrzyknięcie roztworu niejałowego. 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 aminotransferaz, 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 częstotści.

Bardzo często (>1/10)

Często ($\geq 1/100$, <1/10)

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

Rzadko (<1/1000)

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

Bardzo często	Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie
	Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności
Często	Zaburzenia układu nerwowego	Parestezja, zawroty głowy
	Zaburzenia serca	Bradykardia
	Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie

	Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu
Niezbyt często	Zaburzenia układu nerwowego	Objawy działania toksycznego ze strony OUN (drgawki, parestezja wokół ust, zdętwienie języka, zwiększona ostrość słuchu, niewyraźne widzenie, utrata świadomości, drżenie kończyn, uczucie pustki w głowie, szum w uszach, dyzartria
Rzadko	Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne, reakcje/wstrząs anafilaktyczny
	Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia, uszkodzenie nerwu obwodowego, zapalenie pajęczynówki
	Zaburzenia oka	Podwójne widzenie
	Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zahamowanie czynności układu oddechowego

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe donaczyniowe wstrzyknięcie leku znieczulającego 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.

Ostre układowe działanie toksyczne

Reakcje związane z układowym działaniem toksycznym obejmują głównie ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i układ krążenia. Reakcje takie powodowane są przez duże stężenia leku znieczulającego miejscowo we krwi, które może powstać na skutek (przypadkowego) wstrzyknięcia donaczyniowego, przedawkowania lub nadzwyczaj szybkiego wchłonięcia leku z obszarów silnie unaczynionych (patrz punkt 4.4). Reakcje ośrodkowego układu nerwowego są podobne po podaniu wszystkich amidowych leków znieczulających miejscowo, podczas gdy reakcje sercowe w większym stopniu zależą od leku, zarówno ilościowo, jak i jakościowo. 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 stanowi reakcję organizmu o zmiennym nasileniu z objawami o rosnącej ciężkości. Pierwszymi objawami są zazwyczaj parestezje wokół ust, drętwienie języka, pustka w głowie, zwiększona ostrość słuchu, szum w uszach i zaburzenia widzenia. Dyzartria, drgania mięśniowe lub drżenie kończyn są objawami poważniejszymi i zwiastują atak uogólnionych drgawek. Nie należy mylić wspomnianych objawów z zachowaniem neurotycznym. Następnie może wystąpić utrata świadomości oraz drgawki padaczkowe, mogące trwać od kilku sekund do paru minut. Wkrótce po

wystąpieniu drgawek pojawia się hipoksja (niedotlenienie narządów i tkanek) i hiperkarbia (nadmierne stężenie dwutlenku węgla we krwi) na skutek zwiększonej aktywności mięśniowej, a także zaburzenia oddychania i ewentualnie utrata czynności dróg oddechowych.

W ciężkich przypadkach może wystąpić bezdech. Kwasica, hiperkaliemia, hiperkalcemia i hipoksja zwiększają i pogłębiają działanie toksyczne leków znieczulających miejscowo.

Cofnięcie się wspomnianych stanów następuje na skutek rozprzodzenia leku znieczulającego miejscowo z ośrodkowego układu nerwowego i w wyniku metabolizmu i wydaleniu z organizmu. Proces ten może szybko nastąpić, o ile nie podano dużych ilości leku znieczulającego.

Działanie toksyczne na układ krążenia jest obserwowane niekiedy w ciężkich przypadkach i na ogół poprzedzone jest objawami zatrucia ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

U pacjentów znajdujących się pod wpływem silnie działających leków uspokajających lub otrzymujących lek znieczulający ogólnie, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego zwiastujące wspomniane działanie toksyczne mogą się nie pojawić. Niedociśnienie, bradykardia, arytmia a nawet zatrzymanie akcji serca mogą wystąpić w wyniku wysokich stężeń leków znieczulających miejscowo, chociaż w rzadkich przypadkach zatrzymanie akcji serca następowało bez prodromalnych (zwiastunowych) efektów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

U dzieci wykrycie wczesnych objawów działania toksycznego leku znieczulającego miejscowo może być trudne w przypadkach, gdy znieczulenie miejscowe jest wywoływane podczas znieczulenia ogólnego.

Leczenie ostrego działania toksycznego

Jeśli pojawią się objawy ostrego układowego działania toksycznego, to należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie leku znieczulającego miejscowo.

Leczenie pacjenta z układowym działaniem toksycznym polega na powstrzymaniu drgawek i zapewnieniu odpowiedniej wentylacji płuc tlenem, jeśli zachodzi potrzeba to z zastosowaniem wentylacji wspomaganej lub kontrolowanej. Jeśli wystąpią drgawki, należy niezwłocznie podjąć interwencję przez podanie dożylnie tiopentalu w dawce 100–200 mg lub diazepam w dawce 5–10 mg.

Długotrwałe drgawki mogą zagrozić wentylacji i natlenowaniu pacjenta. W takim przypadku wstrzyknięcie leku zwiotczającego mięśnie (takiego jak np. sukcynylocholina, 1 mg/kg masy ciała) ułatwi wentylację i umożliwi kontrolę natlenowania. 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 procedur leczniczych. Jednak w przypadku występowania niedociśnienia należy podać dożylnie lek zwiększający ciśnienie, najlepiej o działaniu inotropowym, np. efedrynę 15–30 mg.

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.

Gdyby nastąpiło zatrzymanie akcji serca, to dla osiągnięcia powodzenia w działaniu może okazać się konieczna długotrwała resuscytacja.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki znieczulające miejscowo, amidowe, kod ATC: NO1BBO1

Bupiwakaina jest silnie działającym amidowym środkiem znieczulającym miejscowo 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 wydalone w niezmienionym stanie wraz z moczem.

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 dziesięciokrotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u ludzi. Badania małp rebusów wskazują na odmierne 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 dostosowania pH)
0,85% kwas solny (do dostosowania pH)
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Jeśli bupiwakaina zostanie rozcieńczona roztworami alkalicznymi, to wytrąca się osad. Nie powinno się rozcieńczać lub podawać wspólnie z wstrzyknięciami 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 po raz pierwszy należy natychmiast zużyć zawartość a roztwór nie zużyty należy usunąć.

Po rozcieńczeniu: chemiczna i fizyczna stabilność robocza zachowana jest przez 36 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt 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 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 leku 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.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Claris Lifesciences (UK) Ltd
Crewe Hall, Golden Gate Lodge, Cheshire, CW1 6UL
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
17192

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
2010-08-04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO
2010-08-04