

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bupivacaină Grindeks 5 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție pentru injecție conține clorhidrat de bupivacaină 5 mg.

O fiolă (10ml) conține clorhidrat de bupivacaină 50mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: fiecare fiolă (10ml) conține sodiu 31,48mg.

Pentru lista completă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție pentru injecție.

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

pH-ul soluției: de la 5,0 la 6,5

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Anestezie chirurgicală la adulți și copii cu vârsta peste 12 ani.
- Managementul durerii acute la adulți și copii cu vârsta peste 1 an.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani

Tabelul ce urmează (Tabel 1) însumează dozele recomandate pentru cele mai comune tehnici de anestezie regională. Dozele date în tabel trebuie considerate ca necesare pentru a efectua blocarea eficientă a nervului la pacientul adult și sunt instrucțiuni specifice de utilizare ale acestui medicament. Factorii care afectează blocatele nervoase specifice (particulare) sunt descriși în textele de specialitate. Când este folosită o blocadă prelungită, ori prin infuzie, ori prin injecții intermitente, trebuie luate în considerare atât riscul crescut de toxicitate generală cât și riscul crescut de neurotoxicitate locală.

În afara acestor recomandări, pentru calcularea dozei corespunzătoare de anestezic sunt necesare experiența medicului și cunoașterea stării generale de sănătate a pacientului. Se recomandă folosirea celei mai mici doze de anestezic necesar pentru obținerea unei anestezii adecvate. Există variații individuale în instalarea și durata anesteziei. Durata anesteziei poate fi extinsă prin administrarea de soluție de anestezic cu adrenalină.

Atenție! Există riscul efectelor sistemice ale adrenalinei în cazul administrării de volume mari de soluție de anestezic cu adrenalină.

Tabel 1 Doze recomandate la adulți

| Tip de blocadă nervoasă | Concentrația de medicament | | Doza | | Instalarea efectului de blocadă | Durata efectului | |
|--|----------------------------------|-------|--|---|---------------------------------|------------------|---|
| | [mg/ml] | [%] | [ml] | [mg] | [min] | [ore] | |
| Anestezie Chirurgicală | | | | | | | |
| Bloc lombar epidural¹⁾ chirurgie | 5,0 | 0,5 | 15-30 | 75-150 | 15-30 | 2-3 | |
| Bloc lombar epidural¹⁾ operație de cezariană | 5,0 | 0,5 | 15-30 | 75-150 | 15-30 | 2-3 | |
| Bloc toracic epidural¹⁾ chirurgie | 2,5 | 0,25 | 5-15 | 12,5-37,5 | 10-15 | 1,5-2 | |
| | 5,0 | 0,5 | 5-10 | 25-50 | 10-15 | 2-3 | |
| Bloc caudal epidural¹⁾ | 2,5 | 0,25 | 20-30 | 50-75 | 20-30 | 1-2 | |
| | 5,0 | 0,5 | 20-30 | 100-150 | 15-30 | 2-3 | |
| Blocade ale nervilor majori²⁾ (de exemplu plexul brahial, nervul femural, nervul sciatic) | 5,0 | 0,5 | 10-35 | 50-175 | 15-30 | 4-8 | |
| Blocade regionale (de exemplu blocade ale nervilor minori și infiltrație) | 2,5 | 0,25 | <60 | <150 | 1-3 | 3-4 | |
| | 5,0 | 0,5 | ≤30 | ≤150 | 1-10 | 3-8 | |
| Managementul durerii acute | | | | | | | |
| Bloc lombar epidural - prin injecții intermitente³⁾ (de exemplu terapia durerii post-operatorie) | 2,5 | 0,25 | 6-15 la interval minim de 30 min. | 15-37.5 la interval minim de 30 min. | 2-5 | 1-2 | |
| | - infuzie continuă ⁴⁾ | 1,25 | 0,125 | 10-15/h | 12,5-18,8/h | - | - |
| | | 2,5 | 0,25 | 5-7,5/h | 12,5-18,8/h | - | - |
| - infuzie continuă ⁴⁾ (durere de travaliu) | 1,25 | 0,125 | 5-10/h | 6,25-12,5/h | - | - | |
| Tip de blocadă | Concentrația de medicament | | Doza | | Instalarea efectului de blocadă | Durata efectului | |
| | [mg/ml] | [%] | [ml] | [mg] | [min] | [ore] | |
| Bloc toracic epidural - infuzie continuă | 1,25 | 0,125 | 5-10/h | 6.3-12.5/h | - | - | |
| | 2,5 | 0,25 | 4-7,5/h | 10-18.8/g | - | - | |

| | | | | | | |
|--|-----|------|-----|--------------------|------|----------------------|
| Bloc intra-articular⁶⁾ (de exemplu injecție după artroscopia genunchiului) | 2,5 | 0,25 | ≤40 | ≤100 ⁵⁾ | 5-10 | 2-4 h după eliminare |
| Blocade regionale (de exemplu blocade ale nervilor minori și infiltrație) | 2,5 | 0,25 | ≤60 | ≤150 | 1-3 | 3-4 |

- 1) Incluzând doza de test;
- 2) Dozele pentru blocarea nervilor majori trebuie ajustate în funcție de locul de administrare și starea clinică a pacientului
- 3) În total maxim 400 mg de bupivacaină în 24 de ore.
- 4) Adesea în combinație cu un opioid potrivit. În total maxim 400mg de bupivacaină în 24 de ore.
- 5) Dacă bupivacaina este utilizată de asemenea și în alte tehnici la același pacient, doza totală nu ar trebui să depășească 150 mg.
- 6) Au fost raportate post punere pe piață manifestări de condroliză la pacienții care au primit infuzie intraarticulară post-operativă cu anestezice locale. Acest medicament nu este aprobat pentru această indicație (vezi de asemenea pct. 4.4).

În general, anestezia chirurgicală (de exemplu administrarea epidurală) necesită concentrații și doze mai mari de anestezic local. Când se dorește un bloc nervos mai puțin intens (ca de exemplu terapia durerii de travaliu), se utilizează o concentrație de anestezic mai redusă. Volumul de anestezic administrat influențează durata anesteziei.

Când este administrat medicamentul, este necesară evitarea aplicării intravasculare care este asociată cu reacție toxică acută. Efectuarea minuțioasă de aspirații este recomandată atât înainte cât și în timpul administrării. În cazul administrării de doze mari, ca de exemplu în anestezia epidurală, este recomandată aplicarea unei doze de test de 3-5 ml de bupivacaină cu adrenalină. Administrarea accidentală intravasculară poate fi recunoscută ușor prin creșterea temporară a ritmului cardiac. Administrarea accidentală subarahnoidiană se reflectă prin blocarea subarahnoidiei. Înaintea administrării dozei principale este recomandată efectuarea încă a unei aspirații iar doza ar trebui să fie administrată lent într-un ritm de 25-30 mg/minut sau în doza crescătoare gradual în timp ce se observă îndeaproape funcțiile vitale și păstrând contactul verbal cu pacientul. Dacă apar simptome de toxicitate, injecția trebuie întreruptă imediat.

Experiența curentă indică că 400 de mg de bupivacaină administrate în cursul a 24 de ore este o doză bine tolerată de majoritatea adulților.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta între 1-12 ani

Tehnicile de anestezie regională pediatrică ar trebui făcute de medici calificați care sunt familiari cu această grupă de populație și cu tehnicile corespunzătoare.

Dozele indicate în tabelul de mai jos (Tabel 2) sunt recomandate pentru utilizare în pediatrie. Există variații individuale. La copiii cu masă corporală mare este adesea necesară reducerea dozei gradual, lucrând cu doza indicată pentru greutatea ideală. Factorii care afectează blocade specifice sunt descriși în manuale de specialitate.

Este recomandată utilizarea celei mai mici doze pentru obținerea analgeziei adecvate.

Durata efectului poate fi prelungită utilizând soluții cu conținut de adrenalină.

Tabel 2 Doza recomandat la copii cu vârsta 1-12 ani

| Tip of blocadă | Concentrația de medicament | | Doza | | Instalarea efectului | Durata efectului |
|--|----------------------------|------|---------|---------------|----------------------|------------------|
| | [mg/ml] | [%] | [ml] | [mg] | [min] | [ore] |
| Bupivacaină Grindeks cu sau fără adrenalină | | | | | | |
| Managementul durerii acute (per- și post-operatorie) | | | | | | |
| Bloc caudal epidural | 2,5 | 0,25 | 0,6-0,8 | 1,5-2 | 20-30 | 2-6 |
| Bloc lombar epidural | 2,5 | 0,25 | 0,6-0,8 | 1,5-2 | 20-30 | 2-6 |
| Bloc toracic epidural^{b)} | 2,5 | 0,25 | 0,6-0,8 | 1,5-2 | 20-30 | 2-6 |
| Bupivacaină Grindeks fără adrenalină | | | | | | |
| Blocade regionale (de exemplu blocade ale nervilor minori și infiltrație) | 2,5 | 0,25 | 0,5-2,0 | - | - | - |
| | 5,0 | 0,5 | 0,5-2,0 | - | - | - |
| Blocade ale nervilor periferici (de exemplu ilioinghinal-iliohipogastric) | 2,5 | 0,25 | 0,5-2,0 | ^{a)} | - | - |
| | 5,0 | 0,5 | 0,5-2,0 | ^{a)} | - | - |

a) Instalarea și durata blocadei nervilor periferici depinde de tipul de blocadă și doza administrată.

b) Blocul toracic epidural trebuie făcut prin administrarea de doze graduale de anestezie până când este atins nivelul dorit de anestezie.

Doza necesară pentru copii ar trebui calculată ținând cont de greutatea corporală, până la doza maximă de 2 mg/kg corp.

Este recomandată efectuarea de aspirații repetate atât înainte cât și în cursul administrării dozei principale pentru a evita aplicarea intravasculară. Doza trebuie injectată încet, în doze graduale, în special la administrarea de anestezie pe căile epidural lombar și epidural toracic; semnele vitale ale pacientului trebuie observate cu minuțiozitate.

La copiii cu vârsta peste 2 ani s-au făcut infiltrații periamigdalene cu bupivacaină 2,5 mg/ml la o doză de 7,5-12,5 mg per amigdală.

Blocade ilio-inghinale – iliohipogastrice s-au efectuat la copii cu vârsta de 1 an și peste 1 an cu bupivacaină 2,5 mg/ml la o doză de 0,1-0,5 ml/kg corp, echivalentă cu 0,25-1,25 mg/kg corp. La copiii cu vârsta mai mare sau egală cu 5 ani s-a administrat bupivacaină 5 mg/ml la o doză de 1,25-2 mg/kg corp.

Pentru blocade peniene s-a utilizat bupivacaină 5 mg/ml la o doză totală de 0,2-0,5 ml/kg corp, echivalentă cu 1-2,5 mg/kg corp.

Siguranța și eficacitatea utilizării acestui medicament cu sau fără adrenalină la copii cu vârsta de până la 1 an nu a fost stabilită. Sunt disponibile doar date limitate.

Siguranța și eficacitatea injecțiilor epidurale în bolus intermitente sau a perfuziei epidurale continue nu au fost stabilite. Sunt disponibile doar date limitate.

Mod de administrare

Pentru administrare epidurală, perineurală, subcutanată, intraarticulară.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.;
- hipersensibilitate la anestezice locale de tipul amidelor;
- deteriorări severe ale sistemului conducător al inimii;
- decompensare cardiacă acută;
- volum intravascular redus necorectat;
- dereglări semnificative ale coagulării sângelui;
- presiune intracraniană crescută. Dureri de cap severe cauzate de hemoragii cerebrale;
- infecție la nivelul epidermei la locul de injecție;
- meningită, poliomielită, spondilită;
- sepsis – infecție a sângelui;
- traume recente la nivelul coloanei vertebrale, tuberculoză la nivelul coloanei vertebrale, tumori spinale;
- vătămări ale coloanei vertebrale datorate anemiei pernicioase (anemia Biermer);
- bloc paracervical obstetric.

Acest medicament este contraindicat pentru anestezia regională intravenoasă (blocada lui Bier) deoarece pătrunderea bupivacainei în sistemul circulator poate cauza manifestări de toxicitate sistemică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

S-au raportat cazuri de stop cardiac sau moarte în timpul administrării de bupivacaină în spațiul epidural sau în blocada nervilor periferici. În unele cazuri resuscitarea pacienților a fost dificilă sau practic imposibilă în ciuda intervenției corecte și imediate.

Ca și alte anestezice, bupivacaina poate induce efecte de toxicitate acută la nivel central și cardiovascular dacă se întâmplă să crească concentrația de anestezic în plasmă ca urmare a unei proceduri, ca de exemplu administrarea vasculară accidentală sau administrarea în zone puternic vascularizate. În conexiune cu concentrații plasmatiche crescute de bupivacaină s-au raportat: aritmie ventriculară, fibrilații, stop cardiac subit și deces.

Procedurile de anestezie regională ar trebui întotdeauna executate în secții (departamente) dotate cu personal și echipament corespunzător. Medicamentele, consumabilele medicale și echipamentele necesare pentru resuscitarea de urgență și monitorizarea pacienților ar trebui să fie accesibile imediat. De asemenea, accesul intravenos ar trebui să fie asigurat înainte de începerea anesteziei, mai ales când se dorește instalarea unui bloc mare. Personalul medical ar trebui să fie familiar cu procedurile de diagnostic și tratament ale reacțiilor adverse, toxicității sistemice și a altor complicații.

Blocajele nervoase periferice majore pot necesita administrarea de volume mari de anestezic local în zone puternic vascularizate și/sau zone cu risc ridicat de absorbție sistemică care pot conduce la concentrații plasmatiche crescute de medicament.

Anestezia regională este frecvent considerată drept tehnica optimă de anestezie, dar anumite grupuri de pacienți necesită atenție specială pentru a reduce riscurile de reacții adverse grave:

- pacienții în vârstă și pacienții cu stare generală precară;
- pacienții cu bloc cardiac parțial sau totale de conducere sistemului întrucât anestezicele locale pot încetini conducerea cardiacă;
- pacienții cu boli hepatice avansate sau disfuncții renale severe;
- pacientele în stadiu avansat al sarcinii;

- pacienții aflați sub tratament cu medicamente antiaritmice de clasa a III-a (ca de exemplu amiodarona) ar trebui să fie supravegheați îndeaproape și monitorizați ECG întrucât efectele ambelor medicamente sunt cumulative (aditive);
- pacienții cu acumulări de fluide la nivelul abdomenului;
- pacienții cu cancer gastric;
- pacienții cu hipovolemie;
- pacienții cu lichid la nivelul pulmonar;

Anumite tehnici de anestezie regională pot fi asociate cu apariția de reacții adverse grave indiferent de anestezicul folosit:

- blocadele centrale pot cauza deprimarea cardio-respiratorie în special atunci când este prezentă simultan hipovolemia. Anestezia epidurală trebuie aleasă (selectată) cu precauție în cazul pacienților cu tulburări cardiovasculare.
- injecția retrobulbară de anestezic local poate ajunge în spațiul cranian subarahnoidian cauzând orbire temporară, colaps cardiovascular, apnee, convulsii etc. Această complicație trebuie diagnosticată la timp și tratată imediat.

Injecțiile de anestezic local peri- și retro-bulbare pot cauza disfuncții permanente ale mușchilor oculari. Cauza primară este lezarea traumatică și/sau toxicitatea locală asupra mușchilor și/sau nervilor. Severitatea unor astfel de efecte asupra țesuturilor este legată de gradul de vătămare traumatică, concentrația de anestezic local și de durata expunerii. Din acest motiv ar trebui folosită concentrația și doza minimă de anestezic local corespunzătoare. Medicamentele vasoconstrictoare și alți aditivi pot agrava reacția țesutului și deci ar trebui folosiți doar atunci când sunt indicați. Injecțiile de anestezic în regiunea capului sau gâtului pot fi administrate accidental intraarterial și pot cauza instantaneu simptome cerebrale chiar și la doze mici.

- Blocadele paracervicale pot cauza câteodată bradicardie/tahicardie la feți, și deci din acest punct de vedere, trebuie monitorizată permanent activitatea inimii fetei. Blocada paracervicală în cursul travaliului este contraindicată în caz de semne de hipoxie fetală iminentă (lichid amniotic tulbure, înregistrare cardiocografică modificată).
- Au fost raportate post punere pe piață manifestări de condroliză la pacienții care au primit infuzie continuă intraarticulară postoperatorie de anestezic local. Majoritatea cazurilor de condroliză raportate au fost privitoare la articulația umărului. Datorită factorilor multipli care pot contribui la această manifestare și a inconsistenței literaturii de specialitate referitoare la acest mecanism de acțiune, legătura de cauzalitate între infuzia continuă intraarticulară postoperatorie de anestezic local și apariția condrolizei nu a putut fi demonstrată. Infuzia intraarticulară continuă a acestui medicament nu este o indicație aprobată.

Anestezia epidurală poate cauza hipotensiune arterială și bradicardie. Riscul de apariție a acestor complicații poate fi redus prin injectarea de medicamente vasoconstrictoare. Hipotensiunea arterială poate fi tratată de urgență prin administrarea intravenoasă de simpatomimetice, chiar și repetat dacă este necesar.

Când se administrează bupivacaină ca injecție intraarticulară, este necesar să se procedeze cu mare precauție deoarece dacă se suspectează traume intraarticulare recente, respectiv suprafețe denudate în articulație create de intervenția chirurgicală. Acestea ar putea accelera absorbția anestezicului rezultând în concentrații plasmatice mai mari.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării acestui medicament la copiii cu vârsta de până la 1 an nu a fost stabilită. Sunt disponibile doar date limitate.

Utilizarea acestui medicament pentru blocade intraarticulare la copii cu vârsta între 1 și 12 ani nu a fost documentată.

Utilizarea acestui medicament pentru blocade nervoase majore la copii cu vârsta între 1 și 12 ani nu a fost documentată.

Anestezia epidurală la copii și adolescenți ar trebui realizată prin doze graduale corespunzătoare cu vârsta și greutatea corporală, în special anestezia epidurală care implică regiunea toracică poate rezulta în hipotensiune arterială severă și dificultăți de respirație.

Acest medicament conține 31,48mg de sodiu (10ml) per fiolă, echivalent cu 1,57% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de bupivacaină și alte anestezice locale sau alte medicamente cu structură similară anezesticelor locale de tipul amidelor, ca de exemplu anumite antiaritmice - lidocaina, mexiletina și tocainida – poate rezulta în potențarea reacțiilor toxice sistemice, care sunt aditive în acest caz. Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune a bupivacainei cu medicamente antiaritmice de clasa a III-a ca de exemplu amiodarona, dar se recomandă prudență în acest caz (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Bupivacaina a fost administrată la un număr mare atât de femei gravide cât și de femei de vârstă fertilă. Nu s-au raportat alterări ale caracteristicilor reproductive cum ar fi incidența crescută a malformațiilor.

Soluțiile de bupivacaină sunt contraindicate pentru utilizarea în bloc paracervical în obstetrică, deoarece poate apărea bradicardie fetală după blocarea paracervicală (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Bupivacaina ca orice alt anestezic local, este excretată în laptele matern în cantitate mică și este slab absorbit pe cale orală și în consecință nu sunt de așteptat efecte adverse la copiii alăptați. Prin urmare, este posibilă alăptarea după anestezia cu bupivacaină. Pe baza celor mai recente date din literatura de specialitate, mamele cu copii născuți la termen sau cu vârste mai mari, în general, pot relua alăptarea imediat ce sunt treji, stabili și alerți. Cu toate acestea, trebuie acordată atenție sugărilor prematuri și sugărilor cu risc de apnee, hipotonie sau hipotensiune arterială, care ar putea fi mai sensibili la cantități mici de bupivacaină și, prin urmare, ar trebui să fie observați îndeaproape, în special în primele 24 de ore după administrarea bupivacainei la mamă.

Fertilitate

Nu există date disponibile privind efectul clorhidratului de bupivacaină asupra fertilității umane.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În funcție de doză, medicamentul poate avea efecte ușoare asupra funcțiilor mentale și poate afecta temporar coordonarea mișcărilor. Când se utilizează acest medicament, medicul trebuie să decidă de la caz la caz dacă pacientul este apt să participe activ în trafic sau poate utiliza mașini și utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul reacțiilor adverse ale acestui medicament este similar celor ale altor anestezice locale cu efect îndelungat. Reacțiile adverse ale acestui medicament pot fi dificil de diferențiat față de efectele fiziologice ale blocadei nervoase (ca de exemplu hipotensiune arterială, bradicardie), sau de cauzele directe (ca de exemplu traumatizarea nervului) sau de manifestările indirecte (ca de exemplu abcesul epidural) cauzate de introducerea acului hipodermic. Vătămarea neurologică este o complicație rară dar binecunoscută a anesteziei regionale, în particular a anesteziei epidurale și subarahnoidiene.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul 3 (Tabel 3) în conformitate cu sistemul organic de clasificare și convenția de frecvență MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (între $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente (între $\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare (între $\geq 1/10,000$ și $< 1/1000$).

Tabel 3 Reacții adverse

| | |
|--|---|
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | |
| Rare | Reacții alergice, reacție/șoc anafilactic |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | |
| Frecvente | Parestezia, amețea |
| Mai puțin frecvente | Simptome ale intoxicației sistemului nervos central (convulsii, parestezia circumscrisă, amorțirea limbii, tulburări de vedere și auz (hiperacuzia), pierderea cunoștinței, tremur, tinitus, dizartrie) |
| Rare | Neuropatie, vătămări ale nervilor periferici, inflamația mater arahnoida, pareză și paraplégie |
| <i>Tulburări de vedere</i> | |
| Rare | Diplopia (vedere dublă) |
| <i>Tulburări cardiace</i> | |
| Frecvente | Bradycardie |
| Rare | Stop cardiac, aritmie cardiacă |
| <i>Tulburări vasculare</i> | |
| Foarte frecvente | Hipotensiune arterială |
| Frecvente | Hipertensiune arterială |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | |
| Rare | Deprimare respiratorie |
| <i>Tulburări gastrointestinale</i> | |
| Foarte frecvente | Greață |
| Frecvente | Vărsături |
| <i>Tulburări renale și urinare</i> | |
| Frecvente | Retenție de urină |
| <i>Vătămări, otrăviri și complicații procedurale</i> | |
| Rare | Vătămări ale nervilor periferici |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitatea sistemică acută

Simptomele toxicității sistemice implică simptomele sistemului nervos central și pe cele ale sistemului cardiovascular. Aceste reacții sunt cauzate de concentrații plasmatice ridicate de anestezic local la care se poate ajunge după injectarea intravasculară accidentală, supradoză sau absorbție excepțional de rapidă din zone puternic vascularizate (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse la nivelul SNC sunt similare cu cele produse de alte anestezice locale de tipul amidelor, în timp ce cele la nivel cardiovascular sunt mai dependente de tipul medicamentului, atât cantitativ cât și calitativ. Manifestările asupra SNC apar de obicei înaintea manifestărilor cardiovasculare. Excepția o fac pacienții sub anestezie generală sau pacienții sedați cu barbiturice sau benzodiazepine.

Simptomele toxicității cauzate de efectul anestezicului asupra SNC includ semne de severitate crescătoare. Primele simptome sunt tulburări vizuale și hiperacuzie, sensibilitate în jurul gurii redusă, amețea, senzație de intoxicație și parestezie. În anumite cazuri pacientul a acuzat țiuțuri în urechi. Simptome mai severe care preced instalarea crizei generalizate sunt: dizartria, tremurături și spasme musculare. Aceste semne nu ar trebui ignorate niciodată. De obicei sunt urmate de pierderi severe ale cunoștinței cu crize de convulsii tonico-clonice care durează de la câteva secunde la minute. În timpul convulsiilor se dezvoltă rapid hipoxia și hipercapnia datorită creșterii activității musculare și ventilării

insuficiente a plămânilor. În cazuri severe se instalează apneea. Se dezvoltă acidoză metabolică și respiratorie, hipocalcemie și hipoxie, care măresc efectul toxic al anestezicului local.

Totuși, recuperarea funcțiilor vitale se poate realiza rapid ca rezultat al redistribuției medicamentului de la SNC, metabolismului subsecvent și excreției (cu excepția cazului în care s-a administrat o doză mare de anestezic local).

Manifestările cardiovasculare ale toxicității sistemice pot fi observate în cazuri severe și sunt precedate de obicei de cele ale toxicității SNC. La pacienții sedați sau care primesc concomitent anestezie generală simptomele toxicității SNC pot trece neobservate. Efectele concentrațiilor plasmatiche mari de anestezic local sunt hipotensiunea arterială, aritmia și chiar stopul cardiac. La concentrații mari de anestezic local, stopul cardiac poate avea loc rareori chiar și fără a fi precedat de manifestări ale toxicității sistemice la nivel central.

Tratamentul toxicității acute

În caz de toxicitate acută administrarea de anestezic local ar trebui întreruptă imediat.

În caz de apariție a crizelor trebuie inițiat tratament anticonvulsiv. Principiile de acțiune sunt: terapia cu oxigen, supresia convulsiilor și suport pentru sistemul circulator. Unde este necesar se realizează ventilația controlată (intubare). Se administrează intravenos medicamente anticonvulsivante (de exemplu tiopental, diazepam și midazolam) dacă convulsiile durează mai mult de 15-20 de secunde. Administrarea de medicamente miorelaxante (de exemplu iodura de suxamethonium, vecuronium, rocuronium etc.) este posibilă doar după introducerea de medicamente anticonvulsivante și inducerea suficientă a pierderii cunoștinței. Posibilitatea intubării traheale sau ventilarea artificială a plămânilor sunt premise necesare utilizării acestor substanțe.

Dacă au loc tulburări ale sistemului circulator (hipotensiune arterială, bradicardie) se recomandă inițierea unui tratament adecvat cu soluții perfuzabile intravenos, medicamente vasopresoare, medicamente inotrope și/sau emulsii lipidice lichide.

În caz de stop circulator trebuie inițiate măsuri urgente de resuscitare conform ghidurilor curente. Tulburările de ritm cardiac se tratează simptomatic în conformitate cu principiile curente. De importanță majoră în tratamentul toxicității este optimizarea ventilării, adică profilaxia hipoxiei și/sau hipercapniei, modificarea de conținut a sistemului circulator (stabilirea euvolemiei) și tratamentul acidozei, pentru că hipoxia și acidoza cresc toxicitatea sistemică a anestezicului local. Când se produce stopul cardiac poate fi necesară resuscitarea timp îndelungat.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare celor la adulți, totuși, la copii și adolescenți primele simptome ale toxicității pot fi dificil de detectat atunci când sunt instituite blocaje nervoase regionale în timpul anesteziei generale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de administrare accidentală intravasculară reacțiile toxice sistemice apar în câteva secunde până la câteva minute. În caz de supradoză concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse după 15-60 de

minute de la administrare, depinzând de locul injectării, și astfel manifestările de toxicitate sistemică apar ulterior (vezi pct. 4.8).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice locale, amide, codul ATC: N01BB01.

Clorhidratul de bupivacaină este un anesteziec local cu efect îndelungat de tipul amidelor având proprietăți atât anestezice cât și analgezice. La doze mari produce anestezia chirurgicală, la doze mici produce blocada senzorială (analgezia) cu o mai puțin pronunțată blocadă motorie.

Instalarea și durata efectului anesteziec local al bupivacainei depinde de doză și de locul administrării.

Bupivacaina, la fel ca și alte medicamente anestezice locale, cauzează blocada reversibilă a propagării impulsurilor de-a lungul fibrelor nervoase prevenind influxul de ioni de sodiu prin membrana fibrei nervoase.

Anestezia locală poate avea efecte similare asupra celorlalte membrane excitabile, adică cele din creier și miocard. Dacă se ating rapid concentrații sistemice mărite apar simptome de toxicitate acută, mai ales la nivel central și cardiovascular. Manifestările la nivel central (vezi pct. 4.8) preced de obicei reacțiile adverse cardiovasculare, deoarece au loc la concentrații plasmatice mai reduse de anesteziec. Efectele directe ale medicamentelor anesteziecelor locale asupra inimii includ efecte dromotrope și inotrope și chiar stop cardiac.

Efectele indirecte (hipotensiune arterială, bradicardie) pot apare după administrarea epidurală și depind de extensia blocadei simpatice concomitente (pe nervii vegetativi).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Bupivacaina are o constantă de disociație (pK_a) = 8,2 și un coeficient de distribuție (D)= 346; în soluție tampon n-octanol/fosfat la pH 7,4 la 25 °C . Acțiunea metaboliților bupivacainei este mai redusă decât cea a bupivacainei.

Absorbție

Concentrația plasmatică depinde de doza administrată, de calea de administrare și de vascularizația locului injectării.

Bupivacaina are o absorbție complet bifazică, din spațiul epidural, timpul de înjumătățire fiind cuprins între 7 minute și respectiv 6 ore. Faza lentă a absorbției este factorul limitant în eliminarea bupivacainei. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică după o administrare peridurală este mai lung decât după o administrare intravenoasă.

Distribuție

După administrarea intravenoasă clearance-ul plasmatic total (Cl_p) are o valoare de 0,58 l/minut, volumul de distribuție ($V_{d,ss}$) este de 73 l, timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) este de 2,7 ore, iar rata eliminării hepatice (E_H) este de 0,38 față de metaboliți.

Bupivacaina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 96% , în principal de alfa-1-glicoproteina acidă.

Clearance-ul bupivacainei este aproape complet dependent de metabolismul hepatic și este mult mai dependent de activitatea enzimelor hepatice decât de circulația sanguină hepatică.

O creștere a concentrației plasmatice totale a fost observată în timpul perfuziei epidurale continue. Reprezintă o consecință a creșterii postoperatorii a nivelului de alfa-1-glicoproteină acidă. Frația nelegată, adică farmacologic activă, este similară înainte și după operație.

Bupivacaina traversează rapid bariera fetoplacentară și echilibrul în raport cu fracția nelegată de proteinele plasmatice este rapid atins. La făt nivelul de legare de proteinele plasmatice este mai mic iar concentrația plasmatică totală este, în consecință, mai scăzută. Concentrația de bupivacaină în laptele matern este mai scăzută în comparație cu concentrația plasmatică a mamei.

Metabolizare

Bupivacaina este metabolizată aproape complet la nivel hepatic, în principal prin hidroxilare aromatică cu formare de 4-hidroxibupivacaină și N-dezalchilare cu formare de pipecolixilidină (PPX). Ambele procese fiind mediate de către isoenzima 3A4 a citocromului P450.

Eliminare

Aproximativ 1% din bupivacaină este eliminată sub formă nebiotransformată prin urină în 24 de ore după administrare și în jur de 5% sub formă metabolizată de N-dezalchil-metabolit a PPX. Concentrația plasmatică a PPX și 4-hidroxi-bupivacaină în timpul administrării continue este mai scăzută decât cea a bupivacainei.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale bupivacainei administrate la copii și adolescenți sunt similare cu cele la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor preclinice concentrate pe siguranța farmacologică, toxicitatea acută și cronică, toxicitatea reproductivă, potențialul mutagen și toxicitatea locală, se poate trage concluzia că administrarea de bupivacaină la oameni este sigură, cu excepția efectelor farmacodinamice de așteptat după administrarea de doze mari (ca de exemplu toxicitatea SNC și cardiotoxicitatea).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu sau Acid clorhidric, concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Solubilitatea bupivacainei în soluții apoase cu pH > 6,5 este limitată. Amestecarea acestora cu soluții alcaline, ca de exemplu carbonați, poate determina precipitarea bupivacainei. Soluția izotonă de clorură de sodiu este un diluant potrivit.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de soluție injectabilă într-o fiolă de tip I din sticlă hidrolitică incoloră din borsilicat cu linie de rupere sau cu o tăietură cu punct.

5 fiole sunt împachetate într-un aliniator din film PVC.

1 aliniator este împachetat într-o cutie de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură utilizare. A se utiliza imediat după deschiderea fiolei întrucât soluția pentru injecție nu conține conservanți. Aruncați orice soluție neutilizată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057
Letonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14435/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022