

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bemevax 5 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține clorhidrat de bupivacaină 5 mg (sub formă anhidră).

- clorhidrat de bupivacaină monohidrat 5,28 mg echivalent cu clorhidrat de bupivacaină anhidru 5 mg;
- glucoză anhidră, corespunzătoare la 80 mg glucoză monohidrat.

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

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

pH-ul soluției: 4,0-6,0

Osmolalitate: 460-486 mosmol/kg

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Bemevax este indicat adulților și copiilor de toate vârstele.

Rahianestezia în intervenții chirurgicale și obstetricale, de exemplu intervenții chirurgicale urologice și intervenții chirurgicale la membrele inferioare cu durata de 2-3 ore și intervenții chirurgicale abdominale cu durata de 45-60 minute.

4.2 Posologie și mod de administrare

Bemevax trebuie utilizat numai de către un medic cu experiență în anestezie regională sau sub supravegherea acestuia. Trebuie utilizată cea mai mică doză necesară pentru o anestezie adecvată.

Dozele din următorul tabel 1 sunt recomandate ca ghid pentru utilizare la pacientul adult. Apar variații individuale în debut și durată. Pentru vârstnici și la pacientele aflate în stadiile avansate ale sarcinii, aceste doze trebuie reduse.

Tabelul 1 Indicații de dozaj

Indicație	Doza ml	Doza mg	Timp de debut al efectului minute (aprox.)	Durata efectului ore (aprox.)
Chirurgie urologică	1,5-3 ml	7,5-15 mg	5-8 min	2-3 ore

Indicație	Doza ml	Doza mg	Timp de debut al efectului minute (aprox.)	Durata efectului ore (aprox.)
Chirurgie la membrele inferioare, inclusiv intervenția chirurgicală la șold	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	2-3 ore
Chirurgie abdominală (inclusiv operație cezariană)	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	45-60 min

Experiența clinică cu dozele mai mari de 20 mg nu este disponibilă până în prezent.

Injecția spinală trebuie efectuată numai după ce spațiul subarahnoidian a fost clar identificat prin puncție lombară (lichidul cefalorahidian limpede iese prin acul rahidian sau este văzut în timpul aspirației). Dacă anestezia eșuează, trebuie făcută o singură încercare nouă de a administra medicamentul la un alt nivel al măduvei spinării, utilizând un volum mai mic de medicament. Un motiv pentru efectul inadecvat poate fi distribuția slabă a medicamentului intrahecal. Dacă anestezia pare inadecvată, o schimbare a poziției pacientului poate îmbunătăți distribuțiamedicamentului.

Nou-născuți, sugari și copii cu greutatea de până la 40 kg
Bemevax poate fi utilizat la copii.

Una dintre diferențele dintre administrarea la copiii mici și la adulți este volumul relativ mare de LCR la sugari și nou-născuți, necesitând o doză relativ mai mare/kg pentru a produce același nivel de blocadă nervoasă comparativ cu cea necesară la adulții.

Procedurile de anestezie regională la copii trebuie efectuate de către medici specializați, familiarizați cu tehnicile necesare pentru această grupă de vârstă.

Dozele din tabel trebuie considerate drept ghiduri pentru utilizare la copii și adolescenți. Apar variații individuale. Trebuie consultată literatura de specialitate pentru factorii care afectează tehnica de blocadă nervoasă specifică și pentru necesitățile individuale ale pacientului. Trebuie utilizată cea mai mică doză necesară pentru o anestezie adecvată.

Recomandări de dozare la nou-născuți, sugari și copii

Greutate corporală (kg)	Doza (mg/kg)
< 5	0,40-0,50 mg/kg
5-15	0,30-0,40 mg/kg
15-40	0,25-0,30 mg/kg

Mod de administrare

Numai pentru administrare intratecală. Locul recomandat de injectare este sub L3.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.;

Trebuie luate în considerare contraindicațiile generale legate de anestezia intratecală:

- Boală activă acută a sistemului nervos central, cum este meningita, tumorile, poliomielite, hemoragia intracraniană
- Infecție cutanată piogenă la sau adiacentă locului puncției lombare.
- Stenoză spinală și boală activă spinală (de exemplu, spondilită, tumoră, tuberculoză) sau traumatism recent (de exemplu, fractură a coloanei vertebrale).

- Septicemie.
- Anemie pernicioasă complicată cu degenerare subacută a măduvei spinării.
- Șoc cardiogen sau hipovolemic și insuficiență cardiacă.
- Tulburări de coagulare sau tratament curent cu anticoagulante.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anestezia intratecală trebuie efectuată numai de către medici care au cunoștințele și experiența necesare.

Procedurile de anestezie regională sau locală trebuie întotdeauna executate în secții dotate cu echipament și personal corespunzător. Echipamentele pentru resuscitare și medicamentele trebuie să fie accesibile imediat, iar medicul anestezist trebuie să asigure permanența.

Trebuie remarcat faptul că rahianestezia poate provoca uneori blocaje majore cu paralizia mușchilor intercostali și a diafragmei, în special la femeile însărcinate.

Se recomandă prudență la pacienții cu bloc AV II sau III, deoarece anesteziile locale pot reduce conductivitatea miocardului.

Pacienții în stare generală proastă din cauza îmbătrânirii sau a altor factori compromițători, cum ar fi disfuncția hepatică sau renală avansată, necesită o atenție specială.

Pacienții tratați cu medicamente antiaritmice clasa III (de exemplu amiodarona) trebuie ținuti sub supraveghere atentă și trebuie luată în considerare monitorizarea ECG, deoarece efectele cardiace pot fi aditive.

Anestezia intratecală poate provoca hipotensiune arterială și bradicardie. Riscul unor astfel de efecte poate fi redus, de exemplu, prin injectarea unui vasopresor. Hipotensiunea arterială trebuie tratată imediat intravenos cu un simpatomimetic, repetat după cum este necesar.

La fel ca toate anesteziile locale, bupivacaina poate provoca efecte de toxicitate acută asupra sistemului nervos central și cardiovascular, consumul determinând concentrații mari în sânge. Acesta este cazul în special după administrarea intravasculară neintenționată sau injectarea în zone cu vascularizație ridicată.

Au fost raportate aritmii ventriculare, fibrilație ventriculară, colaps cardiovascular brusc și moarte în legătură cu concentrații sistemice mari de bupivacaină. Nu sunt de așteptat concentrații sistemice mari cu doze normale utilizate pentru anestezia intratecală.

Efectul advers rar, dar grav în anestezia rahidiană este blocul rahidian extins sau total, care are ca rezultat depresia cardiovasculară și depresia respiratorie. Depresia cardiovasculară este cauzată de blocul simpatic extins care poate duce la hipotensiune arterială și bradicardie sau insuficiență cardiacă din ajun. Depresia respiratorie poate fi cauzată de blocarea inervației mușchilor respiratori, inclusiv a diafragmei.

Există un risc crescut de blocare a coloanei vertebrale ridicată sau totală, având ca rezultat depresie cardiovasculară și respiratorie, la vârstnici și la pacientele aflate în stadiile târzii ale sarcinii. Prin urmare, la acești pacienți, doza trebuie redusă.

În cazuri rare, anestezia rahidiană poate provoca leziuni neurologice cu parestezie, anestezie, slăbiciune motorie și paralizie ca urmare. Ocazional, aceste leziuni sunt permanente. Tulburările neurologice, cum ar fi scleroza multiplă, hemiplegia, paraplegia și leziunile neuromusculare se presupune că nu sunt afectate negativ de anestezia intratecală, dar necesită prudență. Înainte de a începe tratamentul, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg), și deci este în esență "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bupivacaina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cărora li se administrează alte anesteziice locale sau medicamente care sunt similare structural cu anesteziicele locale de tip amidă, adică antiaritmice de clasa IB, deoarece efectele toxice sunt aditive.

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu anesteziice locale și antiaritmice de clasa III (de exemplu, amiodarona), se recomandă prudență. (Vezi, de asemenea, punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Este rezonabil să presupunem că un număr mare de femei însărcinate și femei aflate la vârsta fertilă au primit bupivacaină.

Până acum nu au fost raportate tulburări specifice ale procesului de reproducere, de ex. nu există o incidență crescută a malformațiilor (vezi și pct. 5.2. Proprietăți farmacocinetice).

Cu toate acestea, rețineți că doza trebuie redusă cu 20-30% pentru pacientele aflate în stadiile târzii ale sarcinii din cauza riscului de depresie respiratorie neonatală, hipotensiune arterială și bradicardie. (Vezi, de asemenea, secțiunea 4.4).

Bupivacaina se transferă în placentă. Deși concentrația de bupivacaină în cordonul ombilical este mai mică decât în concentrațiile serice ale mamei, concentrațiile de bupivacaină liberă vor rămâne aceleași.

Alăptarea

Bupivacaina este excretată în laptele matern în cantități mici și este slab absorbită pe cale orală, astfel că nu sunt anticipate efecte adverse la sugarii alăptați. Prin urmare, este posibil să alăptați după anestezie cu bupivacaină. Pe baza celor mai recente date din literatura de specialitate, mamele cu sugari normali la termen sau mai mari pot, în general, să alăpteze de îndată ce sunt trează, stabile și alerte. Cu toate acestea, trebuie acordată atenție copiilor prematuri și sugariilor cu risc de apnee, hipotonie sau hipotensiune arterială, care ar putea fi mai sensibili la cantități mici de bupivacaină și, prin urmare, trebuie observați cu atenție, în special în primele 24 de ore după aplicarea bupivacainei la mamă.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date la om privind efectul bupivacainei asupra fertilității.

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

Pe lângă efectul anestezic direct, anesteziicele locale pot avea un efect foarte ușor asupra funcției mentale și a coordonării chiar și în absența unei toxicități evidente a SNC și pot afecta temporar capacitatea motrică și vigilența.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Efectele secundare cauzate de produs în sine sunt greu de diferențiat de efectele fiziologice ale blocului nervos (de exemplu, scăderea tensiunii arteriale, bradicardie, retenție urinară temporară), evenimente cauzate direct (de exemplu, hematom spinal) sau indirect (de exemplu, meningită, abces epidural).) prin puncția cu ac sau evenimentele asociate cu scurgerea cefalorahidiană (de exemplu, cefaleea post-puncție durală).

Pentru informații despre simptomele și tratamentul toxicității sistemice acute, vezi pct. 4.9 Supradozaj.

Lista tabelată a reacțiilor adverse

Frecvențele evenimentelor adverse sunt clasificate în funcție de următoarele: 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 $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 3 Reacții adverse

Clasa de organe/sisteme	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții alergice, șoc anafilactic
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee post-puncție durală
	Mai puțin frecvente	Parestezie, pareză, dizestezie
	Rare	Bloc rahidian total (neintenționat), paraplegie, paralizie, neuropatie, arahnoidită
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială, bradicardie
	Rare	Stop cardiac
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Deprimare respiratorie
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Vărsături
Tulburări renale și urinare	Frecvente	Retenție de urină, incontinență urinară
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Mai puțin frecvente	Slăbiciune musculară, dureri de spate

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

<http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Toxicitate sistemică acută

Bupivacaina poate provoca efecte toxice acute la nivelul sistemului nervos central și cardiovascular dacă este administrată în doze mari, mai ales dacă este administrată intravascular. Dacă medicamentul este utilizat conform recomandărilor, este puțin probabil să provoace niveluri sanguine suficient de mari pentru a provoca toxicitate sistemică. Cu toate acestea, dacă alte anestezice locale sunt administrate concomitent, efectele toxice sunt aditive și pot provoca reacții toxice sistemice. Reacțiile adverse sistemice se caracterizează prin amorțeală a limbii, amețeli, amețeli și tremor, urmate de convulsii și tulburări cardiovasculare.

Tratamentul toxicității sistemice acute

Dacă apar semne de toxicitate sistemică acută sau blocare a coloanei vertebrale total, injectarea anestezicului local trebuie oprită imediat.

Simptomele SNC (convulsii, depresie SNC) trebuie tratate cu promptitudine cu ajutorul căilor respiratorii/respiratorii adecvate și cu administrarea de anticonvulsivante (barbiturice sau benzodiazepine).

Dacă apare stopul circulator, trebuie instituită imediat resuscitarea cardiopulmonară. Oxigenarea optimă, ventilația și suportul circulator, precum și tratamentul acidozei metabolice sunt de o importanță vitală. În cazul unui stop cardiac, un rezultat de succes poate necesita eforturi prelungite de resuscitare și trebuie furnizat un tratament adecvat în conformitate cu ghidurile/protocoalele avansate de susținere a vieții. Administrarea intravenoasă a emulsiei lipidice 20% trebuie luată în considerare imediat după gestionarea căilor respiratorii.

Dacă apare depresie cardiovasculară (hipotensiune arterială, bradicardie), trebuie luat în considerare tratamentul adecvat cu lichide intravenoase, un vasopresor și/sau agenți inotropi. Copiilor li se administrează doze proporționale cu vârsta și greutatea.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Bemevax conține bupivacaină, care este un anestezic local cu acțiune prelungită de tip amidă. Bupivacaina blochează în mod reversibil conducerea impulsurilor în nervi prin inhibarea transportului ionilor de sodiu prin membrana nervoasă. Efecte similare pot fi observate și asupra membranelor excitatoare din creier și mușchi al inimii.

Bemevax este destinat anesteziei spinale hiperbare. Densitatea relativă a soluției injectabile este de 1,026 la 20 °C (echivalent cu 1,021 la 37 °C), iar răspândirea inițială în spațiul subarahnoidian este afectată semnificativ de gravitație.

În administrarea spinală se administrează o doză mică care duce la o concentrație relativ scăzută și o durată scurtă. Bupivacaina Spinal (fără glucoză) dă un bloc mai puțin previzibil, dar cu o durată mai lungă comparativ cu Bemevax (cu glucoză).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Bupivacaina are o solubilitate ridicată în lipide. Coeficientul de partiție ulei/apă este de 27,5.

Bupivacaina prezintă o absorbție completă și bifazică din spațiul subarahnoidian cu timpi de înjumătățire pentru ambele faze de aproximativ 50 și aproximativ 400 de minute, cu variații mari. Absorbția lentă este un factor determinant al vitezei în eliminarea bupivacainei, ceea ce explică de ce timpul de înjumătățire aparent este mai lung decât după administrarea intravenoasă.

Absorbția din spațiul subarahnoidian este relativ lentă, ceea ce, în combinație cu doza mică necesară pentru anestezia rahidiană, are ca rezultat o concentrație plasmatică maximă relativ scăzută (aproximativ 0,4 mg/ml la 100 mg injectat).

După administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 0,58 l/min, volumul de distribuție la starea de echilibru de aproximativ 73 l, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare 2,7 ore și raportul de extracție hepatică de aproximativ 0,40. Bupivacaina este aproape complet metabolizată în ficat, în principal prin hidroxilare aromatică la 4-hidroxi-bupivacaină și N-dezalchilare la PPX, care sunt mediate de citocromul P450 3A4. Astfel, clearance-ul depinde de fluxul sanguin hepatic și de activitatea enzimei metabolizante.

Bupivacaina traversează placenta și concentrația de mepivacaină nelegată rămâne aceeași la mamă și făt. Cu toate acestea, concentrația plasmatică totală este mai mică la făt datorită gradului mai scăzut de legare de proteine.

Farmacocinetica la copii este similară cu cea a adulților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță, toxicitate acută și subcronică, datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special, în afară de cele raportate deja în altă parte în acest document.

Nu a fost determinat potențialul mutagen și carcinogen al bupivacainei.

Bupivacaina traversează placenta. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, s-a observat o scădere a supraviețuirii puilor de șobolani și a embrioletității la iepuri la doze de bupivacaină, care au fost de cinci sau nouă ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată la om. Un studiu la maimuțe rhesus a sugerat o modificare a comportamentului postnatal în urma expunerii la bupivacaină (perfuzie epidurală) la naștere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glucoză monohidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este recomandată amestecarea soluțiilor de injecție pentru anestezie subarahnoidiană cu alte substanțe.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă borosilică în coloră de clasă hidrolitică cu tăiere într-un punct. Fiolele sunt ambalate într-un suport și introduse într-o cutie de carton.
Mărime ambalaj: 5 fiole.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Soluția trebuie utilizată imediat după deschidere.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14808/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022