

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bupivakain Grindeks 5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 5 mg bupivakainijevega klorida.

Ena ampula (10 ml) vsebuje 50 mg bupivakainijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena ampula (10 ml) vsebuje 31,48 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra brezbarvna tekočina, praktično brez vidnih delcev.

pH raztopine je med 5,0 in 6,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Kirurška anestezija pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.
- Obvladovanje akutne bolečine pri odraslih in otrocih, starejših od 1 leta

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Spodnja preglednica 1 povzema priporočila za odmerjanje pri najpogosteje uporabljenih tehnikah za regionalno anestezijo. Odmerki, navedeni v preglednici, so potrebni za doseganje učinkovitih živčnih blokad pri odraslem bolniku in predstavljajo posebna navodila za uporabo tega zdravila. Dejavniki, ki vplivajo na določene živčne blokade, so opisani v specializiranih priročnikih. Pri uporabi daljše blokade bodisi z infuzijo bodisi z intermitentnimi injekcijami, je treba upoštevati, da se poveča tveganje za učinke splošne toksičnosti in lokalne nevrotoksičnosti.

Poleg teh priporočil so pri izračunu potrebnega odmerka anestetika pomembne zdravnikove izkušnje in poznavanje bolnikovega telesnega stanja. Uporabiti je treba najmanjši odmerek anestetika, ki zadošča za ustrezno anestezijo. Možne so individualne razlike pri nastopu in trajanju anestezije. Trajanje anestezije se lahko podaljša z dajanjem raztopine anestetika skupaj z adrenalinom.

Opozorilo! Pri dajanju velikih količin raztopin anestetika skupaj z adrenalinom obstaja tveganje za sistemske učinke adrenalina.

Preglednica 1 Priporočila za odmerjanje pri odraslih

Tip blokade	Koncentracija zdravila		Odmerek		Začetek delovanja	Trajanje učinka	
	[mg/ml]	[%]	[ml]	[mg]	[min]	[ure]	
Kirurška anestezija							
Lumbalna epiduralna uporaba¹⁾ Kirurški posegi	5,0	0,5	15-30	75-150	15-30	2-3	
Lumbalna epiduralna uporaba¹⁾ Carski rez	5,0	0,5	15-30	75-150	15-30	2-3	
Torakalna epiduralna uporaba¹⁾ Kirurški posegi	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	
Kavdalni epiduralni blok¹⁾	2,5	0,25	20-30	50-75	20-30	1-2	
	5,0	0,5	20-30	100-150	15-30	2-3	
Obsežen živčni blok²⁾ (npr. brahialni pletež, femoralni, ishiadični)	5,0	0,5	10-35	50-175	15-30	4-8	
Regionalni blok (npr. manjši živčni bloki in infiltracija)	2,5	0,25	<60	<150	1-3	3-4	
	5,0	0,5	≤30	≤150	1-10	3-8	
Obvladovanje akutne bolečine							
Lumbalna epiduralna uporaba - intermitentne injekcije³⁾ (npr. pooperativno lajšanje bolečin)	2,5	0,25	6-15 najkrajši presledek 30 minut	15-37,5 najkrajši presledek 30 minut	2-5	1-2	
	- stalno infundiranje 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	-	-
- stalno infundiranje ⁴⁾ (lajšanje porodnih bolečin)	1,25	0,125	5-10/h	6,25-12,5/h	-	-	
Tip blokade	Koncentracija zdravila		Odmerek		Začetek delovanja	Trajanje učinka	
	[mg/ml]	[%]	[ml]	[mg]	[min]	[ure]	
Torakalna epiduralna uporaba – stalno	1,25	0,125	5-10/h	6,3-12,5/h	-	-	
	2,5	0,25	4-7,5/h	10-18,8/h	-	-	

infundiranje						
Intraartikularni blok⁶⁾ (npr. injekcija po artroskopiji kolena)	2,5	0,25	≤40	≤100 ⁵⁾	5-10	2-4 ure po izločanju zdravila
Regionalni blok (npr. manjši živčni bloki in infiltracija)	2,5	0,25	≤60	≤150	1-3	3-4

- 1) Odmerek vključuje testni odmerek
- 2) Odmerek za obsežen živčni blok je treba prilagoditi glede na mesto uporabe in glede na bolnikovo klinično stanje.
- 3) Skupaj največ 400 mg bupivakaina v 24 urah.
- 4) Pogosto se uporablja v kombinaciji z ustreznim opioidom. Skupaj največ 400 mg bupivakaina v 24 urah.
- 5) Če je pri istem bolniku uporabljen dodatni bupivakain s kakšno drugo tehniko, se ne sme preseči skupnega odmerka 150 mg.
- 6) Po prihodu zdravila na trg so bili opisani primeri hondrolize pri bolnikih, ki so po operacijah prejeli intraartikularno infuzijo lokalnih anestetikov. To zdravilo ni odobreno za to indikacijo (glejte tudi poglavje 4.4).

Na splošno so za kirurško anestezijo (npr. za epiduralno uporabo) potrebne višje koncentracije in večji odmerki lokalnega anestetika. Če je potreben manj intenziven živčni blok (npr. pri lajšanju bolečin med porodom), je indicirana uporaba nižje koncentracije anestetika. Količina uporabljenega anestetika vpliva na obseg (razširjenost) anestezije.

Ob injiciranju zdravila se je treba izogibati intravaskularnemu injiciranju, ki je povezano z akutno toksično reakcijo. Pred in med uporabo zdravila je priporočljiva temeljita aspiracija. V primeru injiciranja visokega odmerka, npr. pri epiduralni blokadi, priporočamo injiciranje testnega odmerka 3-5 ml bupivakaina z adrenalinom. Nenamerno intravaskularno injiciranje je mogoče prepoznati po prehodni pospešitvi srčnega utripa. Nenamerno subarahnoidno injiciranje se kaže po znakih subarahnoidne blokade. Pred dajanjem glavnega odmerka je priporočljivo, da se aspiracija ponovno izvede, odmerek je treba injicirati počasi s hitrostjo 25-50 mg/min ali v zaporedju odmerkov, kjer počasi zvišujemo odmerek. Medtem je treba natančno spremljati bolnikove vitalne funkcije in z bolnikom vzdrževati verbalni stik. Če se pojavijo simptomi toksičnosti, je treba injiciranje takoj prekiniti.

Dosedanje izkušnje kažejo, da povprečen odrasli dobro prenese odmerek 400 mg bupivakaina, uporabljen v 24 urah.

Pediatrična populacija

Otroci od 1-12 let starosti

Postopke regionalne anestezije pri pediatričnih bolnikih mora opraviti usposobljen zdravnik, ki dobro pozna to populacijo in postopek.

Odmere v preglednici 2 je treba obravnavati kot priporočila za uporabo pri pediatričnih bolnikih. Pojavi se lahko individualna variabilnost. Pri otrocih z veliko telesno maso je pogosto potrebno postopno zmanjšanje odmerjanja, ki mora temeljiti na idealni telesni masi. Dejavniki, ki vplivajo na določene živčne blokade, so opisani v specializiranih priročnikih.

Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zadošča za ustrezno analgezijo.

Učinek se lahko podaljša z uporabo raztopin, ki vsebujejo adrenalin.

Preglednica 2 Priporočila za odmerjanje pri otrocih, starih od 1 do 12 let

Tip blokade	Koncentracija zdravila		Odmerek		Začetek delovanja	Trajanje učinka
	[mg/ml]	[%]	[ml/kg]	[mg/kg]	[min]	[ure]
Zdravilo Bupivakain Grindeks z ali brez adrenalina						
Obvladovanje akutne bolečine (peri- ali postoperativno)						
Kavdalni epiduralni blok	2,5	0,25	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbalna epiduralna uporaba	2,5	0,25	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Torakalna epiduralna uporaba^{b)}	2,5	0,25	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Zdravilo Bupivakain Grindeks brez adrenalina						
Regionalni blok (npr. manjši živčni bloki in infiltracija)	2,5	0,25	0,5-2,0	-	-	-
	5,0	0,5	0,5-2,0	-	-	-
Periferni živčni bloki (npr. ilioingvinalni-iliohipogastrični)	2,5	0,25	0,5-2,0	^{a)}	-	-
	5,0	0,5	0,5-2,0	^{a)}	-	-

a) Nastanek perifernega živčnega bloka in njegovo trajanje sta odvisna od vrste bloka in uporabljenega odmerka.

b) Torakalne epiduralne bloke je treba uvajati s postopnim povečevanjem odmerka, dokler ni dosežena zelena raven anestezije.

Pri otrocih je treba potrebno odmerjanje preračunati glede na telesno maso, do odmerka 2 mg/kg.

Da bi preprečili injiciranje v žilo, je treba aspiracijo ponoviti pred in med dajanjem glavnega odmerka. Tega je treba injicirati počasi in s postopnim povečevanjem odmerkov, zlasti pri lumbalni in torakalni epiduralni uporabi anestetika; hkrati je treba nenehno in skrbno opazovati bolnikove vitalne funkcije.

Pri otrocih, starejših od 2 let, so peritonzilarno infiltracijo opravili z bupivakainom 2,5 mg/ml v odmerku od 7,5 do 12,5 mg na tonzilo.

Ilioingvinalne-iliohipogastrične bloke so pri otrocih, starih 1 leto ali več, opravili z bupivakainom 2,5 mg/ml v odmerku od 0,1 do 0,5 ml/kg; to ustreza 0,25 do 1,25 mg/kg. Pri otrocih, starih 5 let ali več, so uporabili bupivakain 5 mg/ml v odmerku od 1,25 do 2 mg/kg.

Za penilne bloke so uporabljali bupivakain 5 mg/ml v celotnem odmerku od 0,2 do 0,5 ml/kg; to ustreza od 1 do 2,5 mg/kg.

Varnost in učinkovitost uporabe tega zdravila z adrenalinom ali brez njega pri otrocih, mlajših od 1 leta, nista dokazani. Na voljo je le malo podatkov.

Varnost in učinkovitost intermitentnih epiduralnih bolusnih injekcij ali stalne epiduralne infuzije nista dokazani. Na voljo je le malo podatkov.

Način uporabe

Za epiduralno, perinevralno, subkutano, intraartikularno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- preobčutljivost na lokalne anestetike amidnega tipa;
- hude poškodbe prevodnega sistema srca;
- akutna srčna dekompenzacija;
- nezdravljeno zmanjšanje intravaskularnega volumna;
- huda motnja strjevanja krvi;
- zvišan intrakranialni tlak. Močan glavobol, ki ga povzroči možganska krvavitev;
- okužba kože na mestu injiciranja;
- meningitis, poliomyelitis, spondilitis;
- septično vnetje krvi;
- nedavna poškodba hrbtenice, tuberkuloza hrbtenice, tumor hrbtenice;
- okvara hrbtenjače zaradi perniciozne anemije;
- paracervikalni blok v porodništvu.

To zdravilo je kontraindicirano za intravensko regionalno anestezijo (Bierov blok) ker lahko nenamerno uhanje bupivakaina v sistemski krvni obtok povzroči manifestacije sistemske toksičnosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med uporabo bupivakaina za epiduralno anestezijo ali periferno živčno blokado so poročali o zastoju srca ali smrti. V nekaterih primerih je bilo oživljanje teh bolnikov težavno ali neuspešno, kljub ustreznemu in takojšnjemu ukrepanju.

Tako kot drugi lokalni anestetiki lahko tudi bupivakain povzroči akutne toksične učinke na osrednje živčevje ter srčno-žilni sistem, če pride do povečanja plazemske koncentracije anestetika zaradi uporabljene tehnike. To še posebej velja v primeru nenamerne intravaskularne uporabe ali injiciranja v močno prekrvljene predele. V povezavi z visokimi plazemskimi koncentracijami bupivakaina so poročali o ventrikularni aritmiji, ventrikularni fibrilaciji, nenadnem srčnem popuščenju in smrti.

Postopke regionalne anestezije je treba vedno izvajati na ustrezno opremljenem oddelku, kjer je na voljo ustrezno osebje. Ustrezna zdravila, pripomočki in oprema za oživljanje in spremljanje bolnika morajo biti takoj na voljo. Intravenski dostop je treba zagotoviti pred začetkom anestezije, zlasti tam, kjer je načrtovana uvedba velikega bloka. Zdravstveno osebje mora biti zadostno in ustrezno seznanjeno z diagnosticiranjem in zdravljenjem neželenih učinkov, sistemskih toksičnih učinkov ali drugih zapletov.

Obsežni periferni živčni bloki lahko zahtevajo uporabo velike količine lokalnega anestetika v močno prekrvljenih predelih in/ali na predelih, kjer obstaja večje tveganje za sistemsko absorpcijo. To lahko povzroči povečane koncentracije zdravila v plazmi.

Čeprav je regionalna anestezija pogosto najboljši način anestezije, potrebujejo nekateri bolniki posebno pozornost, da bi zmanjšali tveganje za nevarne neželene učinke; med takšnimi so:

- starejši bolniki in bolniki v slabem splošnem stanju,
- bolniki z delnim ali popolnim blokom prevodnega sistema srca – lokalni anestetiki lahko zavrejo srčno prevodnost,

- bolniki z napredovalo boleznijo jeter in hudo ledvično disfunkcijo,
- bolnice v pozni nosečnosti,
- bolniki, zdravljeni z antiaritmiki skupine III (npr. z amjodaronom); potreben je natančen nadzor in spremljanje EKG, ker so učinki obeh skupin zdravil na srce aditivni,
- bolniki z zastalo tekočino v trebuhu,
- bolniki z rakom želodca,
- bolniki s hipovolemijo,
- bolniki s tekočino v pljučih.

Nekatere tehnike regionalne anestezije so lahko povezane s pojavom resnih neželenih učinkov ne glede na uporabljeni anestetik:

- centralne blokade lahko povzročijo kardio-respiratorno depresijo, zlasti kadar je hkrati prisotna hipovolemija. V teh primerih je treba izbrati epiduralno anestezijo s posebno previdnostjo pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.
- retrobulbarne injekcije lokalnega anestetika lahko občasno dosežejo lobanjski subarahnoidalni prostor in povzročijo začasno slepoto, srčno-žilni kolaps, apnejo, konvulzije itn. Ta zaplet je treba pravočasno diagnosticirati in takoj zdraviti.

Retro- in peribulbarne injekcije lokalnega anestetika lahko povzročijo trajno moteno delovanje očesnih mišic. Med primarnimi vzroki so poškodba in/ali lokalni toksični učinki na mišice in/ali živce. Izrazitost takšnih tkivnih reakcij je povezana s stopnjo poškodbe, koncentracijo lokalnega anestetika in trajanja izpostavljenosti tkiva lokalnemu anestetiku. Zato je treba uporabiti najnižjo učinkovito koncentracijo in odmerek lokalnega anestetika. Vazokonstriktorji in druge dodane snovi lahko poslabšajo tkivne reakcije in jih je zato treba uporabljati le, kadar so indicirani. Injiciranje anestetika v predel glave in vratu lahko v primeru nenamernega injiciranja v arterijo nenadoma povzroči cerebralne simptome celo v majhnih odmerkih.

- Paracervikalni blok lahko včasih povzroči bradikardijo/tahikardijo pri plodu, zato je potrebno nenehno spremljati srčni utrip ploda. Paracervikalna blokada med porodom je kontraindicirana v primeru znakov neposredne hipoksije ploda (motna plodovnica, sumljiv kardiokografski zapis).
- Med obdobjem trženja so bili opisani primeri hondrolize pri bolnikih, ki so po operacijah prejeli stalno intraartikularno infuzijo lokalnih anestetikov. Večina opisanih primerov hondrolize se je pojavila v ramenskem sklepu. Zaradi številnih dejavnikov, ki bi lahko pripomogli k hondrolizi, in zaradi razhajanj o mehanizmu delovanja v znanstveni literaturi, vzročnost ni bila ugotovljena. Neprekinjeno intraartikularno infundiranje ni odobrena indikacija tega zdravila.

Epiduralna anestezija lahko povzroči hipotenzijo in bradikardijo. Tveganje za te zaplete se lahko zmanjša z injiciranjem vazokonstriktorjev. Če se pojavi hipotenzija, jo je treba nemudoma zdraviti z intravenskim simpatomimetikom in to po potrebi ponoviti.

Če je bupivakain uporabljen za intraartikularno injiciranje, je potrebna previdnost, če obstaja sum na nedavno znatno intraartikularno poškodbo, bolj podrobneje, če so v sklepu pri kirurških posegih nastale večje odprte površine, kajti v takšnih primerih je lahko absorpcija hitrejša in povzroči višje koncentracije anestetika v plazmi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih, mlajših od 1 leta starosti, nista dokazani. Na voljo je le malo podatkov.

Uporaba tega zdravila za intraartikularne bloke pri otrocih v starosti od 1 do 12 let ni dokumentirana.

Uporaba tega zdravila za velike živčne bloke pri otrocih v starosti od 1 do 12 let ni dokumentirana.

Za epiduralno anestezijo pri otrocih je treba uporabiti postopoma naraščajoče odmerke, sorazmerne z otrokovo starostjo in telesno maso, kajti zlasti epiduralna anestezija v torakalnem predelu lahko povzroči hudo hipotenzijo in prizadetost dihanja.

To zdravilo vsebuje 31,48 mg natrija na ampulo (10 ml), kar je enako 1,57 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba bupivakaina in drugih lokalnih anestetikov ali zdravil, po zgradbi sorodnih lokalnim anestetikom amidnega tipa, npr. določenim antiaritmikom, kot so lidokain, meksiletin in tokainid, lahko povzroči potenciranje sistemskih toksičnih učinkov, ki so v tem primeru aditivni. Specifičnih študij medsebojnega delovanja bupivakaina in antiaritmikov skupine III, npr. amjodarona, niso izvedli, vendar je v tem primeru priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Bupivakain je prejelo veliko število nosečnic in žensk v rodni dobi. Niso poročali o posebnih reproduktivnih poškodbah, npr. o povečani incidenci malformacij.

Raztopine bupivakaina so kontraindicirane za uporabo pri paracervikalnem bloku v porodništvu, ker se po paracervikalnem bloku lahko pojavi bradikardija pri plodu (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Bupivakain, tako kot ostali lokalni anestetiki, prehaja v materino mleko, vendar je količina majhna in se peroralno slabo absorbira, zato neželenih učinkov pri dojenih otrocih ni pričakovati. Po anesteziji z bupivakainom je tako mogoče dojeti. Na podlagi najnovjših literaturnih podatkov lahko matere novorojenčkov, rojenih ob roku, in starejših dojenčkov, nadaljujejo z dojenjem takoj, ko so budne, stabilne in pripravljene. Previdnost pa je potrebna pri nedonošenčkih in novorojenčkih s tveganjem za apnejo, hipotonijo ali hipotenzijo, ki so lahko bolj občutljivi na majhne količine bupivakaina, ter jih je zato treba skrbno spremljati, zlasti v prvih 24 urah po dajanju bupivakaina materi.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu bupivakainijevega klorida na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na odmere lahko zdravilo rahlo vpliva na kognitivne funkcije in lahko začasno vpliva na gibljivost in koordinacijo. Pri uporabi tega zdravila se mora zdravnik za vsak primer posebej odločiti, ali je bolnik sposoben aktivno sodelovati v prometu ali uporabljati stroje in orodja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Profil neželenih učinkov tega zdravila je podoben profilu drugih dolgodelujočih lokalnih anestetikov. Neželene učinke zdravila samega je težko ločiti od fizioloških učinkov živčnega bloka (npr. znižanje krvnega tlaka, bradikardija) oziroma neposrednih (npr. poškodba živca) ali posrednih (npr. epiduralni absces) posledic vboda z iglo. Nevrološke okvare so redek, a dobro znan zaplet regionalne in še zlasti epiduralne in subarahnoidne anestezije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki v preglednici 3 so predstavljeni v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov po MedDRA in razvrščeni glede na pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$).

Preglednica 3 Preglednica neželenih učinkov

Bolezni imunskega sistema	
Redki	alergijske reakcije, anafilaktična reakcija/šok

Bolezni živčevja	
Pogosti	parestezije, omotica
Občasni	simptomi toksičnega delovanja na osrednje živčevje (konvulzije, cirkumoralne parestezije, omrtvičenost jezika, motnje vida in sluha (hiperakuza), izguba zavesti, tremor, tinitus, dizartrija)
Redki	nevropatija, neinfektivni arahnoiditis, pareza in paraplegija
Očesne bolezni	
Redki	diplopija
Srčne bolezni	
Pogosti	bradikardija
Redki	zastoj srca, motnje srčnega ritma
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	hipotenzija
Pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Redki	depresija dihanja
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	slabost
Pogosti	bruhanje
Bolezni sečil	
Pogosti	zastoj urina
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Redki	poškodba perifernega živca

Opis izbranih neželenih učinkov

Akutna sistemska toksičnost

Sistemi toksični učinki vključujejo simptome osrednjega živčevja ter srčno-žilnega sistema. Takšni učinki se pojavijo zaradi visoke koncentracije lokalnega anestetika v plazmi, ki je lahko posledica nenamernega intravaskularnega injiciranja, prevelikega odmerjanja ali izredno hitre absorpcije iz močno prekrvljenih predelov (glejte poglavje 4.4). Učinki na osrednje živčevje so pri vseh lokalnih anestetikih amidnega tipa podobni, medtem ko so učinki na srce bolj odvisni od vrste zdravila, tako kvantitativno kot kvalitativno. Izražanje toksičnosti osrednjega živčevja se običajno pojavi pred srčno-žilnimi učinki. Izjeme so bolniki pod splošno anestezijo ali sedirani bolnikov z barbiturati ali benzodiazepini.

Toksičnost osrednjega živčnega sistema, kot posledica anestetika, se kaže kot stopnjujoč se odziv z naraščajočo izrazitostjo simptomov in znakov. Prvi simptomi vključujejo motnje vida in sluha (hiperakuza), zmanjšano cirkumoralno občutljivost, omotico, občutek zastrupitve in parastezije. V nekaterih primerih so bolniki poročali o zvonjenju v ušesih. Resnejši simptomi, ki se pojavijo pred izbruhom generaliziranih krčev, vključujejo dizartrijo, trzanje mišic in tremor. Teh znakov zdravstveno osebje ne sme spregledati. Običajno sledi izguba zavesti in tonično-klonične konvulzije, ki lahko trajajo od nekaj sekund do nekaj minut. Med napadi se zaradi večje mišične dejavnosti in nepravilne pljučne ventilacije hitro pojavita hipoksija in hiperkarpnija. V hudih primerih se pojavi apneja. Pojavijo se metabolična in respiratorna acidoza, hipokalciemija in hipoksija kar poveča toksične učinke lokalnega anestetika.

Okrevanje vitalnih funkcij je po drugi strani lahko hitro, saj je prerazporeditev zdravila iz osrednjega živčevja hitra, čemur sledi nadaljnja presnova ter izločanje (razen če je bila injicirana velika količina lokalnega anestetika).

V hudih primerih se lahko pojavijo toksični učinki na srčno-žilni sistem, pred katerimi pa se običajno pojavijo znaki toksičnosti osrednjega živčevja. Pri sediranih bolnikov in bolnikov, ki sočasno dobivajo splošen anestetik, so simptomi toksičnosti osrednjega živčevja lahko nevidni. Visoka sistemska koncentracija lokalnega anestetika lahko vodi v hipotenzijo, bradikardijo, motnje srčnega ritma in celo

zastoj srca. V redkih primerih, pa se zastoj srca pri visoki sistemski koncentraciji lokalnega anestetika lahko pojavi celo brez prehodnih simptomov toksičnosti osrednjega živčevja.

Zdravljenje akutne toksičnosti

Če se pojavijo znaki akutne sistemske toksičnosti, je treba dajanje lokalnega anestetika nemudoma prekiniti.

Če se pojavijo konvulzije, jih je treba takoj zdraviti z antikonvulzivom. Zdravljenje obsega: zdravljenje s kisikom, ustavitev konvulzij in podporo sistemskega obtoka. Kadar je potrebno, je treba uvesti kontrolirano ventilacijo (respiracijo). Če konvulzije trajajo dlje kot 15-20 sekund, jih je treba zdraviti z intravenskim injiciranjem antikonvulziva (npr. tiopental, diazepam in midazolam). Injiciranje mišičnega relaksanta je možno le po uvedbi antikonvulzivov po indukciji zadostne odpovedi zavesti (npr. suksametonijev jodid, vekuronij, rokuronij itd.). Možnost intubacije sapnika in umetna ventilacija pljuč sta predpogoj za njihovo uporabo.

Če se pojavi srčno-žilna motnja (hipotenzija, bradikardija), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem z intravenskimi tekočinami, vazopresorji, inotropnimi zdravili in/ali emulzijami lipidov.

V primeru zastoja krvnega obtoka moramo takoj začeti z nujnim oživljanjem v skladu s trenutnimi smernicami. Motnje srčnega ritma se zdravijo simptomatsko v skladu z ustaljeno prakso. Ključnega pomena pri zdravljenju toksičnosti so optimalna ventilacija, torej profilaksa hipoksije in/ali hiperkapnije, sprememba vsebine krvnega sistema (vzpostavitev euolemije) in zdravljenje acidoze, saj hipoksija in acidoza povečata sistemsko toksičnost lokalnega anestetika. Če pride do zastoja srca, bo morda potrebno dolgotrajno oživljanje.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki zdravila so pri otrocih podobni kot pri odraslih, vendar je pri otrocih odkritje zgodnjih znakov toksičnosti lokalnega anestetika lahko težavno, če je regionalni blok uporabljen med splošno anestezijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru nenamernega intravaskularnega injiciranja so sistemski toksični učinki vidni v nekaj sekundah do nekaj minutah. V primeru prevelikega odmerjanja so največje plazemske koncentracije dosežene v približno 15-60 minutah po injiciranju, odvisno od mesta injiciranja, zato se učinki sistemske toksičnosti pojavijo pozneje (glejte poglavje 4.8).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni anestetiki, amidi, oznaka ATC: N01BB01

Bupivakainijev klorid je dolgodelujoč lokalni anestetik amidnega tipa, z anestetičnim in analgetičnim delovanjem. Z velikimi odmerki dosežemo kirurško anestezijo, v manjših odmerkih pa senzorični blok (analgezijo) z manj izrazitim motoričnim blokom. Čas nastopa in trajanje lokalnega anestetičnega učinka bupivakaina sta odvisna od odmerka in mesta uporabe.

Tako kot drugi lokalni anestetiki tudi bupivakain reverzibilno blokira širjenje impulzov po živčnih vlaknih s tem, da se veže na natrijeve kanalčke in s tem prepreči vstop natrijevim ionom skozi celično membrano živčnih vlaken.

Lokalni anestetiki imajo lahko podobne učinke na drugih vzdražljivih membranah, npr. v možganih in miokardu. Če hitro dosežemo visoke koncentracije v plazmi, se pojavijo znaki akutne toksičnosti, zlasti taki, ki izvirajo iz osrednjega živčevja in srčno-žilnega sistema. Toksični učinki na osrednjem živčevju (glejte poglavje 4.8) se po navadi pojavijo pred srčno-žilnimi učinki, ker se razvijajo pri nižjih koncentracijah anestetika v plazmi. Med neposrednimi učinki lokalnih anestetikov na srce so negativno dromotropno in negativno inotropno delovanje in, navsezadnje, zastoj srca.

Po epiduralni uporabi se lahko pojavijo posredni srčno-žilni učinki (hipotenzija, bradikardija), odvisno od obsega sočasnega simpatičnega bloka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vrednost konstante disociacije (pKa) bupivakaina je 8,2 in njegov porazdelitveni koeficient (D) je 346; 25 °C, n-oktanol/fosfatni pufer, pH 7,4. Aktivnost presnovkov bupivakaina je nižja od aktivnosti bupivakaina.

Absorpcija

Koncentracija bupivakaina v plazmi je odvisna od odmerka, poti uporabe in prekrvljenosti mesta injiciranja.

Bupivakain kaže popolno in dvofazno absorpcijo iz epiduralnega prostora z razpolovnima dobama 7 minut in 6 ur. Počasna faza absorpcije je dejavnik, ki omejuje hitrost izločanja bupivakaina. Navidezni razpolovni čas izločanja po epiduralni uporabi je daljši kot po intravenski uporabi.

Porazdelitev

Pri intravenski uporabi je celokupni plazemski očistek (Cl_p) bupivakaina 0,58 l/min, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ($V_{d_{ss}}$) 73 litrov, razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) 2,7 ure in povprečni indeks jetrne ekstrakcije (E_H) 0,38.

V glavnem je vezan na alfa-1-kisli glikoprotein; vezava v plazmi je 96-odstotna. Očistek bupivakaina je skoraj v celoti posledica jetrne presnove in je bolj odvisen od aktivnosti jetrnih encimov kot pa prekrvavljenosti jeter.

Med kontinuiranim epiduralnim infundiranjem so opažali zvišane celokupne plazemske koncentracije. To je povezano s porastom alfa-1-kislega glikoproteina v plazmi po operaciji. Koncentracija nevezane, tj. farmakološko aktivne oblike je pred in po operaciji podobna.

Bupivakain zlahka prehaja placento in hitro doseže ravnovesje glede na koncentracijo nevezane oblike. Stopnja vezave na beljakovine v plazmi je pri plodu manjša kot pri materi, zato je celokupna plazemska koncentracija pri plodu manjša. Koncentracija bupivakaina v materinem mleku je manjša od plazemskih koncentracij pri materi.

Biotransformacija

Bupivakain se obsežno presnavlja v jetrih, predvsem z aromatsko hidroksilacijo do 4-hidroksibupivakaina in z N-dealkilacijo do pipekolilksilidina (PPX); oboje poteka preko izoencimov 3A4 citokroma P450.

Izločanje

V 24 urah se približno 1 % uporabljenega bupivakaina izloči z urinom v nespremenjeni obliki in približno 5 % kot N-dealkil-metabolit PPX. Koncentraciji PPX in 4-hidroksibupivakaina v plazmi sta med kontinuiranim dajanjem bupivakaina v primerjavi z nepresnovljeno učinkovino nizki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika bupivakaina pri otrocih je podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij z bupivakainom, osredotočenih na farmakološko varnost, akutno in kronično toksičnost, vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja, mutageni potencial in lokalno toksičnost, ne kažejo posebnega tveganja za človeka razen tistega, ki ga lahko pričakujemo na osnovi farmakodinamičnega delovanja po uporabi velikih odmerkov (npr. toksičnost za osrednje živčevje in kardiotoksičnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid

natrijev hidroksid ali koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Topnost bupivakaina v vodnih raztopinah z dejansko kislostjo $\text{pH} > 6,5$ je omejena. Mešanje z alkalnimi raztopinami, npr. s karbonati, lahko povzroči obarjanje bupivakaina. Primerno topilo je npr. sterilna izotonična raztopina natrijevega klorida.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml raztopine za injiciranje v ampuli iz brezbarvnega borosilikatnega stekla hidrolitičnega tipa I s prelomno zarezo ali prelomno točko (OPC – *one-point cut*).

5 ampul je pakiranih v folijo iz polivinilklorida.

Kartonska škatla vsebuje 1 folijsko pakiranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Raztopina za injiciranje ne vsebuje konzervansov, zato jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Neuporabljeni raztopini zavržite.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Latvija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02726/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 7. 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 1. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 1. 2022