

## 1. IME ZDRAVILA

Bupivakain Accord 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje  
Bupivakain Accord 5 mg/ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2,5 mg/ml:

1 ml vsebuje 2,5 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.  
5 ml vsebuje 12,5 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.  
10 ml vsebuje 25 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.  
20 ml vsebuje 50 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.

5 mg/ml:

1 ml vsebuje 5 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.  
2 ml vsebujeta 10 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.  
4 ml vsebujejo 20 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.  
5 ml vsebuje 25 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.  
10 ml vsebuje 50 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.  
20 ml vsebuje 100 mg bupivakainijevega klorida v obliki monohidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml zdravila Bupivakain Accord 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje vsebuje 0,15 mmol (3,4 mg) natrija.

1 ml zdravila Bupivakain Accord 5 mg/ml raztopina za injiciranje vsebuje 0,14 mmol (3,2 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna raztopina.

pH raztopine je od 4,0 do 6,5.

Osmolalnost raztopine je 270-320 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Bupivakain je indiciran za:

- kirurško anestezijo pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let
- obvladovanje akutnih bolečin pri odraslih, dojenčkih in otrocih, starejših od 1 leta

Bupivakain se uporablja za doseganje dolgotrajne lokalne anestezije s perkutano infiltracijo, intraartikularnim blokom, blokado perifernih živcev in centralno živčno blokado (kavdalno ali epiduralno). Bupivakain se uporablja tudi za lajšanje bolečin med porodom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Odmerk je različen in je odvisen od območja anestezije, ožiljenosti tkiva, števila blokiranih nevronskih segmentov, posameznikove tolerance ter tehnike uporabljene anestezije.

Dosedanje izkušnje kažejo na enkratni odmerek do 150 mg bupivakainijevega klorida. Potem se lahko uporabijo odmerki do 50 mg na dve uri. V nobenem štiriurnem obdobju ne smete preseči največjega odmerka 2 mg/kg.

### **Odrasli in otroci, starejši od 12 let**

Spodnja preglednica je vodnik za odmerjanje pri pogosteje uporabljenih načinih in pri povprečni odrasli osebi. Številke prikazujejo pričakovani povprečni razpon odmerkov. Glede dejavnikov, ki vplivajo na specifične tehnike blokov in potrebe posameznega bolnika, je treba upoštevati standardne priročnike.

Opozorilo: Pri uporabi dolgotrajnih blokov (bodisi s stalnim infundiranjem ali ponavljajočo se bolusno uporabo) je treba upoštevati tveganje za toksične plazemske koncentracije v plazmi ali indukcije lokalne poškodbe živcev.

Pri izračunu odmerka so pomembne zdravnikove izkušnje in poznavanje bolnikovega telesnega stanja. Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zadošča za ustrezno anestezijo. Možne so individualne razlike v začetku in trajanju delovanja.

#### **Preglednica 1. Priporočila za odmerjanje pri odraslih**

	<b>Koncentracija (mg/ml)</b>	<b>Količina (ml)</b>	<b>Odmerek (mg)</b>	<b>Začetek delovanja (min)</b>	<b>Trajanje učinka (ure)<sup>7)</sup></b>
<b>KIRURŠKA ANESTEZIJA</b>					
<b>Lumbalna epiduralna uporaba<sup>1)</sup></b>					
Kirurški posegi	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
<b>Lumbalna epiduralna uporaba<sup>1)</sup></b>					
Carski rez	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
<b>Torakalna epiduralna uporaba<sup>1)</sup></b>					
Kirurški posegi	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
<b>Kavdalni epiduralni blok <sup>1)</sup></b>					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
<b>Obsežen živčni blok <sup>2)</sup></b>					
(npr. brahialni pletež, femoralni, ishiadični)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
<b>Regionalni blok</b>					
(npr. manjši živčni bloki in infiltracija)	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8
<b>AKUTNO OBVLADOVANJE BOLEČIN</b>					
<b>Lumbalna epiduralna uporaba</b>					

Intermitentne injekcije <sup>3)</sup> (npr. pooperativno lajšanje bolečin)	2,5	6-15 najkrajši presledek 30 minut	15-37,5 najkrajši presledek 30 minut	2-5	1-2
<b>Lumbalna epiduralna uporaba</b>					
Stalno infundiranje <sup>4)</sup>	1,25	10-15/h	12,5- 18,8/h	-	-
	2,5	5-7,5/h	12,5- 18,8/h	-	-
<b>Lumbalna epiduralna uporaba</b>					
Stalno infundiranje, olajšanje porodnih bolečin <sup>4)</sup>	1,25	5-10/h	6,25- 12,5/h	-	-
<b>Torakalna epiduralna uporaba</b>					
Stalno infundiranje <sup>4)</sup>	1,25	5-10/h	6,3- 12,5/h	-	-
	2,5	4-7,5/h	10-18,8/h	-	-
<b>Intraartikularni blok <sup>6)</sup></b>					
(npr. ena sama injekcija po artroskopiji kolena)	2,5	≤40	≤100 <sup>5)</sup>	5-10	2-4 ure po izpiranju
<b>Regionalni blok</b>					
(npr. manjši živčni bloki in infiltracija)	2,5	≤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 stanje. Pri intraskalenskih in supraklavikularnih blokih brahialnega pleksusa je pogostnost resnih neželenih učinkov lahko večja, ne glede na uporabljeni lokalni anestetik (glejte tudi poglavje 4.4).

3) Skupaj ≤ 400 mg/24 h.

4) Ta raztopina se za obvladovanje bolečin pogosto uporablja epiduralno v kombinaciji z ustreznim opioidom. Skupaj ≤ 400 mg/24 h.

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 stalno intraartikularno infuzijo lokalnih anestetikov. Bupivakain ni odobren za to indikacijo (glejte tudi poglavje 4.4).

7) Bupivakain brez adrenalina.

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

Za preprečitev injiciranja v žilo je treba aspiracijo ponoviti pred in med dajanjem glavnega odmerka; glavni odmerek je treba injicirati počasi ali v zaporedju odmerkov, s hitrostjo 25-50 mg/min. Medtem je treba natančno spremljati bolnikove vitalne funkcije in z bolnikom vzdrževati verbalni stik.

Naključno intravaskularno injiciranje je mogoče prepoznati po prehodni pospešitvi srčnega utripa, naključno intratekalno injiciranje pa po znakih spinalnega bloka. Če se pojavijo simptomi toksičnosti, je treba injiciranje takoj prekiniti. (Glejte poglavje 4.8.1)

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

### **Pediatrični bolniki od 1 do 12 let starosti**

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

Odmerke v preglednici je treba obravnavati kot smernice za uporabo pri pediatričnih bolnikih. Pojavi se lahko individualna variabilnost. Pri otrocih z veliko telesno maso je pogosto potrebno postopno zmanjšanje odmerjanja in mora temeljiti na idealni telesni masi. Glede dejavnikov, ki vplivajo na specifične tehnike blokov in potrebe posameznega bolnika, je treba upoštevati standardne učbenike.

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

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

	<b>Koncentracija mg/ml</b>	<b>Količina ml/kg</b>	<b>Odmerek mg/kg</b>	<b>Začetek delovanja min</b>	<b>Trajanje učinka ure</b>
<b>OBVLADOVANJE AKUTNIH BOLEČIN (peri- in postoperativno)</b>					
Kavdalna epiduralna uporaba	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbalna epiduralna uporaba	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Torakalna epiduralna uporaba <sup>a)</sup>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Regionalni blok (npr. manjši živčni bloki in infiltracija)	2,5		0,5- 2,0		
	5,0		0,5- 2,0		
Periferni živčni bloki (npr. ilioingvinalni- iliohipogastrični)	2,5		0,5- 2,0	b)	
	5,0		0,5- 2,0	b)	

a) Torakalne epiduralne bloke je treba dajati s postopnim povečevanjem odmerka, dokler ni dosežena želena raven anestezije.

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

Pri otrocih je treba odmerjanje preračunati glede na telesno maso, do 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; 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. Otroci, stari 5 let ali več, so dobili 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 zdravila Bupivakain Accord z adrenalinom ali brez njega nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 1 leta. Na voljo je le malo podatkov.

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

#### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovino ali lokalne anestetike amidnega tipa ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- intravenska regionalna anestezija (Bierov blok)
- paracervikalni blok v porodništvu

Epiduralna anestezija ima, ne glede na uporabljeni lokalni anestetik, svoje lastne kontraindikacije, med katerimi so:

- aktivna bolezen osrednjega živčevja, npr. meningitis, poliomyelitis, intrakranialna krvavitev, subakutna kombinirana degeneracija hrbtnege mozga zaradi perniciozne anemije, možganski in spinalni tumorji, zastrupitev krvi (septikemija), nedavna spinalna travma,
- tuberkuloza hrbtenice,
- piogena okužba kože na mestu mesta lumbalne punkcije ali blizu tega mesta,
- kardiogeni ali hipovolemični šok,
- motnje strjevanja krvi ali trenutno antikoagulantno zdravljenje

Raztopine bupivakainijevega klorida so kontraindicirane za injiciranje v vneta ali okužena območja.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Med uporabo bupivakaina za epiduralno anestezijo ali periferno živčno blokado so bili opisani primeri zastoja srca, pri katerih je bilo oživljanje težavno in dalj časa trajajoče, da se je bolnik odzval. V nekaterih primerih pa oživljanje ni bilo uspešno, kljub očitno ustrezni pripravi in primernem ravnanju.

Tako kot drugi lokalni anestetiki lahko tudi bupivakain povzroči akutne toksične učinke na osrednje živčevje ter srčno-žilni sistem, če je uporabljen za postopke anestezije, pri katerih zdravilo doseže visoke koncentracije v krvi. To še posebej velja po nenamerni intravaskularni uporabi ali po injiciranju v močno prekrvljene predele. V povezavi z visoko sistemsko koncentracijo bupivakaina so zabeležili ventrikularne motnje srčnega ritma, ventrikularno fibrilacijo, nenaden srčno-žilni kolaps in smrt.

Pri vsaki uporabi lokalne ali splošne anestezije mora biti na voljo ustrezna oprema za oživljanje. Odgovorni zdravnik mora upoštevati vse potrebne previdnostne ukrepe za preprečitev intravaskularnega injiciranja (glejte poglavje 4.2).

Pred vsakim poskusom živčnega bloka je treba zagotoviti intravenski dostop za namene oživljanja. Zdravniki morajo biti zadostno in ustrezno usposobljeni za postopek, ki ga bodo izvajali ter biti dobro seznanjeni z diagnosticiranjem in zdravljenjem neželenih učinkov, sistemskih toksičnih učinkov ali drugih zapletov (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Obsežni periferni živčni bloki lahko zahtevajo uporabo velike količine lokalnega anestetika v močno prekrvljenih predelih, pogosto blizu velikih žil, kjer obstaja večje tveganje za intravaskularno injiciranje in/ali sistemsko absorpcijo. To lahko povzroči visoke koncentracije zdravila v plazmi.

Preveliko odmerjanje ali naključno intravensko injiciranje lahko povzroči toksične reakcije.

Injiciranje večkratnih odmerkov bupivakainijevega klorida lahko z vsakim ponovnim odmerkom bistveno poveča koncentracije v krvi zaradi počasnega kopičenja zdravila. Toleranca se razlikuje glede na bolnikovo stanje.

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 morajo dobiti manjše odmerke, primerne njihovemu telesnemu stanju.
- Bolniki z delnim ali popolnim srčnim blokom – lokalni anestetiki lahko zavrejo prevodnost miokarda.
- Pri bolnikih z epilepsijo, napredovalo boleznijo jeter ali hudim ledvičnim popuščanjem je treba bupivakainjev klorid uporabljati previdno.
- Bolnice v pozni nosečnosti.
- Bolnike, zdravljene z antiaritmiki III. skupine (npr. z amiodaronom) je treba natančno nadzirati in jim spremljati EKG, ker so učinki na srce lahko aditivni.

Bolniki, alergični na lokalne anestetike estrskega tipa (prokain, tetrakain, benzokain itn.) niso kazali navzkrižne preobčutljivosti za zdravila amidnega tipa, kakršno je npr. bupivakain.

Nekatere lokalne anestetike lahko spremljajo resni neželeni učinki, ne glede na uporabljeni lokalni anestetik.

- Pri bolnikih s prizadetim srčno-žilnim delovanjem je treba lokalne anestetike previdno uporabljati za epiduralno anestezijo, ker imajo ti bolniki lahko slabšo zmožnost za kompenziranje funkcijskih sprememb, povezanih s podaljšanjem A-V prevajanja, ki ga povzročijo ta zdravila.
- Fiziološki učinki centralne živčne blokade so v prisotnosti hipotenzije izrazitejši. Bolnikom, ki imajo iz kakršnega koli razloga hipovolemijo, se lahko med epiduralno anestezijo pojavi nenadna in huda hipotenzija. Zato se je treba pri bolnikih z nezdravljeno hipovolemijo ali pomembno okrnjenim venskim dotokom epiduralni anesteziji izogniti ali pa jo je treba uporabiti previdno.
- Retrobulbarne injekcije lahko zelo redko dosežejo lobanjski subarahnoidalni prostor in povzročijo začasno slepoto, srčno-žilni kolaps, apnejo, konvulzije itn.
- Retro- in peribulbarne injekcije lokalnih anestetikov spremlja majhno tveganje za 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, tako kot velja za vse lokalne anestetike.

- Vazokonstrikcija lahko poslabša tkivne reakcije in jo je treba uporabiti le, kadar je indicirana.
- Majhni odmerki lokalnih anestetikov, injicirani v predel glave in vratu (vključno z retrobulbarnim in dentalnim blokom ter blokom cervikotorakalnega ganglija), lahko zaradi naključnega intraarterijskega injiciranja povzročijo sistemske toksične učinke.
- Injiciranje bupivakaina, ki vsebuje adrenalin, v predele končnih arterij (npr. penilni blok, Oberstov blok) lahko povzroči ishemično nekrozo tkiva.
- Med obdobjem trženja zdravila 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 pripomorejo k hondrolizi, in zaradi razhajanj o mehanizmu delovanja v medicinski literaturi, vzročnost ni bila ugotovljena. Nепrekinjeno intraartikularno infundiranje ni odobrena indikacija zdravila Bupivakain Accord.

Epiduralna anestezija s katerikoli lokalnim anestetikom lahko povzroči hipotenzijo in bradikardijo; kar je potrebno predvideti in uporabiti ustrezne previdnostne ukrepe. Če se pojavi hipotenzija, jo je treba nemudoma zdraviti z intravenskim simpatomimetikom in to po potrebi ponoviti. Huda hipotenzija se lahko pojavi zaradi hipovolemije, ki je posledica krvavitve ali dehidracije, ali aorto-kavalne zapore pri bolnikih z masivnim ascitesom, velikim tumorji v trebuhu ali v primeru pozne nosečnosti. Izraziti hipotenziji se je treba izogniti pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Bolnikom, ki imajo iz kakršnega koli razloga hipovolemijo, se lahko med epiduralno anestezijo pojavi nenadna in huda hipotenzija.

Epiduralna anestezija lahko povzroči interkostalno paralizo in pri bolnikih s plevralnim izlivom se lahko pojavi dihalna stiska. Septikemija lahko poveča tveganje za nastanek intraspinalnega abscesa v obdobju po operaciji.

Če je bupivakain uporabljen v intraartikularni injekciji, je potrebna previdnost, kadar obstaja sum na nedavno pomembno intraartikularno poškodbo, ali pa so v sklepu pri kirurških posegih nastale večje odprte površine, kajti v takšnih primerih je lahko absorpcija hitrejša in povzroči višje koncentracije v plazmi.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bupivakainijevega klorida nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 1 leta starosti. Na voljo je le malo podatkov.

Uporaba bupivakaina za intraartikularne bloke pri otrocih v starosti do 1 do 12 let ni dokumentirana.

Uporaba bupivakaina za velike živčne bloke pri otrocih v starosti do 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.

Kadar je uporabljena jakost 2,5 mg/ml, vsebuje en mililiter raztopine za injiciranje približno 0,15 mmol natrija. Kadar je uporabljena jakost 5 mg/ml, vsebuje en mililiter raztopine za injiciranje 0,14 mmol natrija.

To je treba upoštevati pri bolnikih, ki potrebujejo prehrano z nadzorovano količino natrija.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Bupivakain je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki dobivajo druge lokalne anestetike ali zdravila, po zgradbi sorodna lokalnim anestetikom amidnega tipa (npr. določene antiaritmike, kot sta lidokain ali meksiletin), ker se njihovi sistemski toksični učinki seštevajo.

Specifičnih študij medsebojnega delovanja bupivakaina in antiaritmikov iz III. skupine (npr. amiodarona) niso izvedli, vendar je priporočljiva previdnost. (Glejte poglavje 4.4)

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih. Pri pediatrični populaciji ni nobenih znanih interakcij.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

Podatkov o uporabi bupivakaina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Bupivakain se sme med nosečnostjo injicirati samo, če so morebitne koristi večje od morebitnega tveganja za plod.

Videti je, da so neželeni učinki lokalnih anestetikov na plod, kot so bradikardija, acidoza in zaviranje osrednjega živčevja pri plodu, najizrazitejši pri anesteziji s paracervikalnim blokom. Ti učinki so lahko posledica velikih koncentracij anestetika, ki dosežejo plod (glejte poglavje 4.4).

### **Dojenje**

Bupivakain prehaja v materino mleko, vendar v tako majhni količini, da pri terapevtskih odmerkih ni tveganja za neugoden vpliv na otroka, zato je dojenje po lokalni anesteziji mogoče.

### **Plodnost**

Podatkov o učinku bupivakainijevega klorida na plodnost pri človeku ni.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bupivakain ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poleg neposrednega anestetičnega učinka imajo lokalni anestetiki lahko zelo blag učinek na duševne funkcije in koordinacijo, tudi ob odsotnosti očitnih znakov toksičnosti na osrednje živčevje, in lahko prehodno okvarijo gibanje in pozornost.

## **4.8 Neželeni učinki**

Naključno subarahnoidalno injiciranje lahko povzroči zelo visoko spinalno anestezijo, ki jo lahko spremljata apneja in huda hipotenzija.

Profil neželenih učinkov zdravila Bupivakain Accord 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 redka, a dobro znana posledica regionalne in še zlasti epiduralne in spinalne anestezije. Vzrokov je lahko več, npr. neposredne poškodbe hrbtenjače ali spinalnih živcev, sindrom sprednje spinalne arterije, injiciranje dražeče snovi ali injiciranje nesterilne raztopine. Posledično se lahko pojavijo omejeni predeli parestezij ali anestezije, motorična šibkost, izguba sfinktrskega nadzora in paraplegija. Občasno so ti učinki trajni.



## Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, za katere je bilo ocenjeno, da so vsaj morebiti povezani z zdravljenjem z zdravilom Bupivakain Accord (zabeleženi v kliničnih preskušanjih s podobnimi zdravili in v času po prihodu na trg), so naštetih spodaj po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### Preglednica 3.

#### Preglednica neželenih učinkov (NU)

Organski sistem	Razvrstitev pogostnosti	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Redki	alergijske reakcije, anafilaktična reakcija/šok (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	Pogosti	parestezije, omotica
	Občasni	znaki in simptomi toksičnega delovanja na osrednje živčevje (konvulzije, cirkumoralne parestezije, omrtvičenost jezika, hiperakuza, motnje vida, izguba zavesti, tremor, vrtoglavost, tinitus, dizartrija, trzanje mišic).
	Redki	nevropatija, poškodba perifernega živca, arahnoiditis, pareza in paraplegija
Očesne bolezni	Redki	diplopija
Srčne bolezni	Pogosti	bradikardija (glejte poglavje 4.4)
	Redki	zastoj srca (glejte poglavje 4.4), motnje srčnega ritma
Žilne bolezni	Zelo pogosti	hipotenzija (glejte poglavje 4.4)
	Pogosti	hipertenzija (glejte poglavje 4.5)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	depresija dihanja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	slabost
	Pogosti	bruhanje
Bolezni sečil	Pogosti	zastoj urina

Po ponavljajočih se injiciranjih ali po dolgotrajnem infundiranju bupivakaina so opažali moteno delovanje jeter z reverzibilnim zvišanjem AST, ALT, alkalne fosfataze in bilirubina. Če se med zdravljenjem z bupivakainom pojavijo znaki motenega delovanja jeter, je treba uporabo zdravila prekiniti.

### 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 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Naključno intravaskularno injiciranje lokalnih anestetikov lahko takoj (v nekaj sekundah do nekaj minutah) povzroči sistemske toksične učinke. V primeru prevelikega odmerjanja se sistemski toksični učinki lahko pojavijo pozneje (od 15 do 60 minut po injiciranju) zaradi počasnega porasta koncentracije lokalnega anestetika v krvi.

##### Akutna sistemska toksičnost

Sistemski toksični učinki prizadenejo predvsem osrednje živčevje ter srčno-žilni sistem. Takšni učinki se pojavijo zaradi visoke koncentracije lokalnega anestetika v krvi, ki je lahko posledica (naključnega) intravaskularnega injiciranja, prevelikega odmerjanja ali izredno hitre absorpcije iz močno prekrvljenih predelov (glejte poglavje 4.4). Učinki na osrednje živčevje so pri vseh amidnih lokalnih anestetikih podobni, medtem ko so učinki na srce bolj odvisni od zdravila, tako kvantitativno kot kvalitativno.

**Toksičnost osrednjega živčnega sistema** se kaže kot stopnjujoč se odziv z naraščajočo izrazitostjo simptomov in znakov. Prvi simptomi so po navadi vrtoglavost, cirkumoralne parestezije, omrtvičenost jezika, hiperakuzna, tinitus in motnje vida. Dizartrija, trzanje mišic in tremor so resnejši in se pojavijo pred izbruhom generaliziranih krčev. Teh znakov zdravstveno osebje ne sme zamenjati za nevrotično vedenje bolnika. Sledijo lahko nezavest in grand mal napadi; ta lahko traja od nekaj sekund do nekaj minut. Kmalu po napadih se zaradi večje mišične dejavnosti pojavita hipoksija in hiperkarbija, skupaj z oviranim dihanjem in možno izgubo funkcionalnosti dihalnih poti. V hudih primerih se lahko pojavi apneja. Acidoza, hiperkaliemija in hipoksija povečajo in podaljšajo toksične učinke lokalnih anestetikov.

Okrevanje se pojavi po porazdelitvi lokalnega anestetika iz osrednjega živčevja in poznejši presnovi in izločanju. Okrevanje je lahko hitro, razen če je bila injicirana velika količina zdravila.

V hudih primerih se lahko pojavijo **toksični učinki na srčno-žilni sistem**, pred katerimi pa se na splošno pojavijo znaki toksičnosti osrednjega živčevja. Pri močno sediranih bolnikih in bolnikih, ki dobivajo splošen anestetik, so prodromalni simptomi s strani osrednjega živčevja lahko odsotni. Visoka sistemska koncentracija lokalnih anestetikov lahko vodi v hipotenzijo, bradikardijo, motnje srčnega ritma in celo zastoj srca, v redkih primerih pa se je zastoj srca pojavil celo brez prodromov osrednjega živčevja.

Pri otrocih je zgodnje znake toksičnosti lokalnega anestetika težko ugotoviti kadar je blok uporabljen med splošno anestezijo.

##### Zdravljenje akutne toksičnosti

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

Zdravljenje bolnikov s sistemskimi toksičnimi učinki obsega ustavitve konvulzij in zagotovitev zadostne ventilacije s kisikom, z asistirano ali kontrolirano ventilacijo (respiracijo), če je treba. Če se pojavijo konvulzije, jih je treba takoj zdraviti z intravenskim injiciranjem antikonvulziva.

Dolgotrajne konvulzije lahko ogrozijo bolnikovo ventilacijo in oksigenacijo. Injiciranje mišičnega relaksanta v takšnem primeru olajša ventilacijo in oksigenacijo je mogoče kontrolirati. V takšnih okoliščinah pride v poštev zgodnja endotrahealna intubacija.

Ko so konvulzije obvladane in je zagotovljena ustrezna ventilacija pljuč, drugo zdravljenje praviloma ni potrebno. Če je prisotna hipotenzija, je treba intravenozno uporabiti vazopresor, priporočen je takšen z inotropnim delovanjem, npr. uporabimo efedrin.

V primeru zastoja krvnega obtoka moramo takoj začeti s kardiopulmonalnim oživljanjem. Ključnega pomena so optimalna oksigenacija in ventilacija ter vzdrževanje zadostnega krvnega obtoka in zdravljenje acidoze.

Če se pojavi srčno-žilna depresija (hipotenzija, bradikardija), je treba razmisliti o ustreznem zdravljenju z intravenskimi tekočinami, vazopresorji, inotropnimi zdravili in/ali emulzijami lipidov. Otrokom je treba dati odmerke, ustrezne njihovi starosti in telesni masi.

Zastoj srca zaradi bupivakaina je lahko odporen na električno defibrilacijo in potrebno je odločno in dolgotrajno oživljanje.

Visok ali popoln spinalni blok, ki se lahko pojavi med epiduralno anestezijo in povzroči paralizo dihanja in hipotenzijo, je treba zdraviti z zagotovitvijo ohranjene prehodnosti dihalnih poti in uporabo kisika z asistirano ali kontrolirano ventilacijo.

## **5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: lokalni anestetiki, amidi. Oznaka ATC: N01BB01

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

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) in manj izrazit motorični blok.

Čas nastopa in trajanje lokalnih anestetičnih učinkov 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 prepreči vstop natrijevim ionom skozi celično membrano živčnih vlaken. Natrijevi kanalčki živčne membrane veljajo za receptorje molekul lokalnih anestetikov.

Lokalni anestetiki imajo lahko podobne učinke na drugih vzdražljivih membranah, npr. v možganih in miokardu. Če prekomerna količina zdravila pride v sistemski obtok, se lahko pojavijo simptomi in znaki toksičnosti, ki izvirajo iz osrednjega živčevja in srčno-žilnega sistema.

Toksični učinki na osrednjem živčevju (glejte poglavje 4.8.1) se po navadi pojavijo pred srčno-žilnimi učinki, ker se toksični učinki na osrednjem živčevju razvijejo pri nižjih koncentracijah v plazmi. Med neposrednimi učinki lokalnega anestetika na srce so počasno prevajanje, 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**

## Absorpcija

pKa bupivakaina je 8,2 in njegov porazdelitveni koeficient je 346 (25 °C, n-oktanol/fosfatni pufer, pH 7,4). Presnovki so farmakološko aktivni, vendar manj kot bupivakain.

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 absorpcija je dejavnik, ki omejuje hitrost izločanja bupivakaina. To tudi pojasni, zakaj je navidezni razpolovni čas pri epiduralni uporabi daljši kot pri intravenski uporabi.

## Porazdelitev in izločanje

Pri intravenski uporabi je celokupni plazemski očistek bupivakaina 0,58 l/min, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 73 litrov, razpolovni čas izločanja 2,7 ure in povprečni jetrni indeks ekstrakcije 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 sprememb intrinzičnega delovanja jetrnih encimov kot pa prekrvavljenosti jeter.

## **Pediatrična populacija**

Farmakokinetika pri otrocih je podobna kot pri odraslih.

Med kontinuiranim epiduralnim infundiranjem so opažali zvišane celokupne plazemske koncentracije. To je povezano s porastom alfa-1-kislega glikoproteina 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.

Bupivakain se obsežno presnavlja v jetrih, predvsem z aromatsko hidroksilacijo do 4-hidroksi-bupivakaina in z N-dealkilacijo do PPX; oboje poteka preko citokroma P450 3A4. V 24 urah se približno 1 % bupivakaina izloči z urinom v nespremenjeni obliki in približno 5 % kot PPX. Koncentraciji PPX in 4-hidroksi-bupivakaina v plazmi sta med kontinuiranim dajanjem bupivakaina in po njem v primerjavi z nepresnovljeno učinkovino nizki.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki klasičnih študij farmakološke varnosti ter akutne in subkronične toksičnosti ne kažejo posebnih tveganj za človeka poleg tistih, ki so opisana drugje v tem dokumentu.

Mutagenost in kancerogenost bupivakaina nista raziskani.

Bupivakain prehaja placento. V študijah reproduktivnih toksičnih učinkov so ugotovili krajše preživetje mladičev podgan in embrioletalnost pri kuncih ob odmerkih bupivakaina, ki so bili od pet- do devetkratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za človeka. Študija na opicah rhesus je po izpostavljenosti bupivakainu ob rojstvu pokazala spremenjeno vedenje po rojstvu.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- Natrijev klorid,
- natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH),
- voda za injekcije.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

## 6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po redčenju: Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 7 dni pri temperaturi od 20 do 25 °C v ne-PVC vsebnikih. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik sam, vendar čas shranjevanja ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 to 8°C, razen če je priprava raztopine potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampule iz prozornega stekla tipa I in vialo iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom in snemno zaporko.

Bupivakain 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje:

- 5-ml ampule z belo črto so na voljo v pakiranjih po 5 in 10 ampul.
- 10-ml ampule z zeleno črto so na voljo v pakiranjih po 5, 10, 15 in 20 ampul.
- 20-ml vialo z zamaškom iz klorobutilne gume in oranžno snemno zaporko so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo.

Bupivakain 5 mg/ml raztopina za injiciranje:

- 2-ml ampule z dvema oranžnima obročema so na voljo v pakiranjih po 5 in 10 ampul.
- 4-ml ampule z rdečo črto so na voljo v pakiranjih po 5 in 10 ampul.
- 5-ml ampule z modro črto so na voljo v pakiranjih po 5 in 10 ampul.
- 10-ml ampule z rumeno črto so na voljo v pakiranjih po 5, 10, 15 in 20 ampul.
- 20-ml vialo z zamaškom iz klorobutilne gume in rdečo snemno zaporko so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Uporabite takoj po odprtju.

Uporabiti smete le raztopine, ki so bistre in skoraj brez delcev. Vso neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

### Način za pripravo raztopine s koncentracijo 1,25 mg/ml:

Z uporabo zdravila Bupivakain Accord 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje:

- Izvlecite 250 ml vehikla iz 500-ml ne-PVC vrečke ali iz steklenice z vehiklom, nato vanjo vbrizgajte 250 ml raztopine zdravila Bupivakain Accord 2,5 mg/ml, da boste dobili končno koncentracijo 1,25 mg/ml.
- Vrečko ali steklenico z vehiklom previdno pretresite za zagotovitev enakomernosti zdravila.

Z uporabo zdravila Bupivakain Accord 5 mg/ml raztopina za injiciranje:

- Izvlecite 125 ml vehikla iz 500-ml ne-PVC vrečke ali iz steklenice z vehiklom, nato vanjo vbrizgajte 125 ml raztopine zdravila Bupivakain Accord 5 mg/ml, da boste dobili končno koncentracijo 1,25 mg/ml.
- Vrečko ali steklenico z vehiklom previdno pretresite za zagotovitev enakomernosti zdravila.

Način za pripravo koncentracije 2,5 mg/ml:

Z uporabo zdravila Bupivakain Accord 5 mg/ml raztopina za injiciranje:

- Izvlecite 250 ml vehikla iz 500-ml ne-PVC vrečke ali iz steklenice z vehiklom in vanjo vbrizgajte 250 ml raztopine zdravila Bupivakain Accord 5 mg/ml, da boste dobili končno koncentracijo 2,5 mg/ml.
- Vrečko ali steklenico z vehiklom previdno pretresite za zagotovitev enakomernosti zdravila.

Zdravilo Bupivakain Accord raztopina za injiciranje je kompatibilno z 0,9 % m/v (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje.

Zdravila Bupivakain Accord raztopina za injiciranje se ne sme mešati z drugimi zdravili.

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

## **7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
Warszawa, 02-677  
Poljska

## **8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02201/001-018

## **9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 08.07.2016

## **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 10. 2019