

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 mg/mL
Pakovanje: ampula, 5 x 5 mL

Proizvođač: **ALLEMAN PHARMA GMBH**

Adresa: **Benzstr. 5, Baden-Wuerttemberg, Pfullingen, Nemačka**

Podnosilac zahteva: **QUATALIA D.O.O.**

Adresa: **Reljina 4/3, Beograd**

1. IME LEKA

Bupi-AlleMan 0,5%, 5 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: bupivakain

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL Bupi-AlleMan 0,5%, rastvora za injekciju sadrži 5 mg bupivakain-hidrohlorida, bezvodnog u obliku bupivakain-hidrohlrid, monohidrata (što je ekvivalentno 5,28 mg bupivakain-hidrohlrid, monohidrata).

Pomoćne supstance:

1 mL rastvora za injekciju sadrži 3,30 mg natrijuma, što je ekvivalentno 16,51 mg u 5 mL rastvora za injekciju. Za spisak svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor bez mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bupivakain je lokalni anestetik. Spada u grupu lekova koji se nazivaju lokalni anestetici sa dugim dejstvom tipa amida.

Lek Bupi-AlleMan 0,5 % je indikovao kod:

- Hirurške anestezije kod odraslih i dece iznad 12 godina starosti
- Terapije akutnog bola kod odraslih i dece iznad 1 godine starosti

Predložene doze i jaćine rastvora za injekciju za svaku indikaciju su dati u odeljku 4.2.

4.2. Doziranje i naćin primene

Doziranje

Treba primeniti najnižu moguću dozu za postizanje adekvatne anestezije. Doza treba da se primenjuje u skladu sa specifićnostima svakog pojedinaćnog pacijenta.

Odrasli i deca iznad 12 godina starosti

Podaci o preporućenim dozama se odnose na jednokratnu primenu leka kod dece starije od 12 godina i kod odraslih prosećne telesne mase.

1 mL rastvora za injekciju Bupi-AlleMan 0,5 % sadrži 5 mg bupivakain-hidrohlorida, bezvodnog.

Primeri preporučenih doza:

Blok nerava brahijalnog pleksusa	15 - 30 mL
Blok interkostalnih nerava, po segmentu	3 - 5 mL
Blok lateralnog kutanog femoralnog nerva	10 - 15 mL
Blok femoralnog nerva	5 - 10 mL
Blok išijadičnog nerva	10 - 20 mL
Blok mandibularnog nerva	2 - 5 mL
Blok maksilarnog nerva	2 - 5 mL
Blok freničnog nerva	5 mL
Blok subskapularnog nerva	3 - 8 mL
Paracervikalni blok, po strani	5 mL
Paravertebralni blok	5 - 8 mL
Epiduralna anestezija, po segmentu	1 mL
Blok nerava 'Psoas' odeljka (<i>Psoas compartment block</i>)	20 - 30 mL
Blok sakralnih nerava	15 - 20 mL
Spinalna anestezija	2 - 3 mL
Blok Trigemini nerva	0,5 - 4 mL
3-u-1 blok (blok nerava lumbalnog pleksusa)	10 - 30 mL

Preporučena maksimalna doza za jednokratnu primenu je do 2 mg – 3 mg bupivakain-hidrohlorida po kg telesne mase, odnosno pacijentu telesne mase 75 kg treba dati 150 mg -225 mg bupivakain-hidrohlorida, što odgovara do 30 mL-45 mL Bupi-AlleMan 0,5 %, rastvora za injekciju.

Pacijentima lošeg opšteg stanja treba dati manje doze (videti maksimalni opseg doze).

Kod pacijenata sa određenim bolestima (vaskularne okluzije, ateroskleroza ili oštećenja nerava usled dijabetesa) dozu treba smanjiti za trećinu.

Kod pacijenata sa ograničenom funkcijom jetre ili bubrega, može doći do povećanja koncentracije leka u plazmi, posebno prilikom ponovljene primene leka. U ovim slučajevima se preporučuje niži opseg doza.

Doza treba da bude smanjena za oko trećinu kod primene epiduralne anestezije tokom porođaja, zbog izmenjenih anatomskih uslova.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 1 godine do 12 godina

Procedure za primenu regionalne anestezije u pedijatriji treba da sprovode anesteziolozi sa iskustvom u tehnikama davanja anestezije u ovoj populaciji pacijenata.

Doze u tabeli treba posmatrati kao smernice za primenu u pedijatriji. Moguće su individualne varijacije. Kod dece sa visokim telesnom masom postepeno smanjenje doze je često neophodno i treba da se zasniva na idealnoj

Broj rešenja: 515-01-01772-14-001 od 14.12.2015. za lek Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 x 5mL, (5 mg/mL)

telesnoj masi. Neophodno je konsultovati standardne udžbenike vezano za faktore koji utiču na specifične tehnike blokade nerva, kao i u vezi individualnih zahteva svakog pacijenta ponaosob.

Treba primeniti najnižu moguću dozu za postizanje adekvatne anestezije.

Tabela 2: Preporučene doze kod dece uzrasta od 1 godine do 12 godina

	Koncentracija (mg/mL)	Zapremina (mL/kg telesne mase)	Doza (mg/kg telesne mase)	Početak dejstva anestezije (minuti)	Trajanje dejstva anestezije (sati)
TERAPIJA AKUTNOG BOLA (tokom operacije i postoperativno)					
Kaudalna epiduralna primena	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbalna epiduralna primena	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Torakalna epiduralna primena^{a)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
'Field' blok (npr. blok manjih nerava i infiltracija)	2,5		0,5-2,0		
	5,0		0,5-2,0		
Blok perifernih nerava (npr. ilioingvinalni - iliohipogastrični)	2,5		0,5-2,0	b)	
	5,0		0,5-2,0	b)	

^{a)} Kod torakalne epiduralne primene dozu je potrebno davati u inkrementima dok se ne postigne željeni nivo anestezije.

^{b)} Početak i trajanje perifernih nervnih blokova zavise od tipa bloka i primenjene doze.

Kod dece dozu treba računati na osnovu telesne mase i maksimalno do 2 mg/ kg telesne mase.

Da bi se izbegla primena intravaskularne injekcije, aspiraciju treba ponoviti pre i tokom davanja glavne doze. Lek treba ubrizgavati polako, u inkrementima, naročito u lumbalne i torakalne epiduralne puteve, uz stalni i pažljivi nadzor vitalnih funkcija pacijenta.

Peritonzilarna infiltracija je izvedena kod dece uzrasta iznad 2 godine sa bupivakainom 2,5 mg/mL u dozi od 7,5-12,5 mg po krajniku.

Ilioingvinalni - iliohipogastrični blokovi su izvedeni kod dece uzrasta 1 godina ili starije sa bupivakain 2,5 mg/mL u dozi od 0,1 - 0,5 mL/ kg telesne mase što je ekvivalentno 0,25-1,25 mg/ kg telesne mase. Deca uzrasta 5 godina ili starija su primala bupivakain 5 mg/mL u dozi od 1,25 - 2 mg/ kg telesne mase.

Kod penilnog bloka je korišćen bupivakain 5 mg/mL u ukupnim dozama od 0,2 – 0,5 mL/ kg telesne mase što je ekvivalentno 1 – 2,5 mg/ kg telesne mase.

Bezbednost i efikasnost primene bupivakaina, u obliku rastvora za injekciju sa i bez adrenalina kod dece uzrasta ispod 1 godine nije ustanovljena. Dostupni su samo ograničeni podaci.

Bezbednost i efikasnost primene intermitentne epiduralne bolus injekcije ili kontinuirane infuzije nije ustanovljena. Dostupni su samo ograničeni podaci.

Način primene

Bupi-AlleMan 0,5 %, rastvor za injekciju se primenjuje u subduralni prostor za spinalnu anesteziju i ubrizgava van tvrde ovojnice (*dura mater*) za druge lokalne anestezije u području kičmene moždine. Za infiltracionu anesteziju, Bupi-AlleMan 0,5 %, rastvor za injekciju se ubrizgava u tkivo u lokalizovanoj oblasti (infiltracija). Za blok perifernih nerava, simpatički blok i terapiju bola, Bupi-AlleMan 0,5 %, rastvor za injekciju se primenjuje lokalno u zavisnosti od anatomskih uslova nakon ciljane punkcije.

Bupi-AlleMan 0,5 %, rastvor za injekciju treba da bude primenjen samo od strane anesteziologa.

Za kontinuiranu primenu treba koristiti niske koncentracije anestetika.

Ponovljena primena se generalno odnosi na anestezije pleksusa. Dat je sledeći primer: Anestezija pleksusa ruke pomoću katetera: 12 sati posle primene prve maksimalne doze (0,5 %) može da se primeni druga injekcija od 30 mL bupivakain-hidrohlorida (0,25 %), a nakon narednih 10,5 sati i treća injekcija od 30 mL bupivakain-hidrohlorida (0,25 %).

Kod ponovljene primene ovog leka može doći do gubitka efikasnosti, kao rezultat tahifilaksije (ubranog razvoja tolerancije na lek).

Rastvor za injekciju je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Rastvor se mora iskoristiti odmah nakon otvaranja ampule. Svu preostalu količinu leka treba odbaciti.

Staklene ampule sa prelomnom tačkom: prelomna tačka se nalazi ispod oznake na ampuli. Rastvor za injekciju treba polako izvući i ampule pomoću šprica.

4.3. Kontraindikacije

Lek Bupi-AlleMan 0,5 % se ne sme primenjivati:

- Kod poznate preosetljivosti na bupivakain, lokalne anestetike iz grupe amida ili na pomoćne supstance leka (videti odeljak 6.1)
- Kod teških poremećaja sprovodnog sistema srca
- Putem intravaskularne injekcije
- Za paracervikalnu anesteziju tokom porođaja

Takođe treba uzeti u obzir posebne kontraindikacije za primenu epiduralne anestezije, kao što su:

Broj rešenja: 515-01-01772-14-001 od 14.12.2015. za lek Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 x 5mL, (5 mg/mL)

-
- Nekompenzovani gubitak volumena krvi
 - Ozbiljni poremećaji zgrušavanja krvi
 - Povećan kranijalni pritisak

Za sprovođenje anestezije u području kičmene moždine (epiduralna anestezija, spinalna anestezija) uz monitoring sistema zgrušavanja krvi u cilju profilakse, videti odeljak 4.4.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Bupi-AlleMan 0,5 % se može koristiti kod sledećih stanja samo uz poseban oprez:

- Bolesti bubrega ili jetre
- Vaskularne okluzije
- Ateroskleroze (vaskularne kalcifikacije)
- Oštećenja nerava usled dijabetesa
- Primene injekcije u oblasti pod zapaljenjem (inficirane oblasti).

U cilju sprečavanja neželjenih dejstava tokom primene leka, treba razmotriti sledeće napomene:

Pre primene lokalne anestezije moraju se obezbediti uslovi za brzu nadoknadu volumena krvi (zamenu plazme).

- Prilikom primene kod pacijenata koji su pod rizikom i prilikom primene viših doza (više od 25% od maksimalne pojedinačne doze), neophodno je da bude dostupan intravenski pristup za primenu infuzije (nadoknada volumena krvi).
- Treba izabrati najnižu moguću dozu.
- Po pravilu, ne treba koristiti nikakve dodatne vazokonstriktore.
- Treba osigurati da je pacijent postavljen u pravilan položaj.
- Pre primene injekcije, okretanjem kanile pažljivo aspirirati u dve ravni.
- Neophodan je oprez prilikom injektovanja u inficirane oblasti (zbog veće resorpcije i smanjene efektivnosti leka).
- Injekciju treba primeniti polako.
- Neophodno je proveriti krvni pritisak, puls i dilataciju zenica.
- Neophodno je obratiti pažnju na kontraindikacije i interakcije sa drugim lekovima.

Pre primene epiduralne injekcije lokalnog anestetika, neophodno je obezbediti da su instrumenti za reanimaciju (npr. za postizanje prohodnosti disajnih puteva i snabdevanje kiseonikom) i lekovi za hitnu terapiju u slučaju ispoljavanja reakcija toksičnosti odmah na raspolaganju.

Tokom terapije sa inhibitorima koagulacije krvi (antikoagulansi, kao što je npr. heparin), nesteroidnim antireumaticima ili sredstvima za zamenu plazme treba uzeti u obzir da ozbiljno krvarenje može biti izazvano ne samo slučajnim vaskularnim povredama tokom terapije bola, već i da je generalno povećana tendencija od krvarenja. Ukoliko je moguće, treba proceniti vreme krvarenja i parcijalno tromboplastinsko vreme (PTT), odnosno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), zatim uraditi dodatni *Quick*-ov test i odrediti broj trombocita. Ove testove takođe treba sprovesti kod pacijenata koji su pod rizikom, ukoliko im je data niska doza heparina u cilju profilakse (profilaktički tretman sa niskom dozom inhibitora zgrušavanja krvi, heparina) pre upotrebe leka Bupi-AlleMan 0,5 %.

Broj rešenja: 515-01-01772-14-001 od 14.12.2015. za lek Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 x 5mL, (5 mg/mL)

Istovremenu primenu anestezije i profilaktičke terapije heparinom male molekulske mase u cilju sprečavanja nastanka tromboze (profilaksa tromboze) treba isključivo izvoditi sa posebnim oprezom.

U slučaju postojeće terapije nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (npr. acetilsalicilna kiselina), mora se sprovesti procena vremena krvarenja u poslednjih pet dana pre planirane injekcije u području kičmenog stuba.

Neophodno je imati u vidu da patološke anatomske promene mogu ograničiti dostupnost periduralnog prostora.

Izvođenje spinalne anestezije kod mladih i odraslih do uzrasta od 30 godina se ne preporučuje zbog česte pojave postspinalnih glavobolja u ovim starosnim grupama.

Kod primene bupivakaina tokom porođaja (epiduralna anestezija), cijanoza i neurološke abnormalnosti su se javljale kod novorođenčeta, u zavisnosti od primenjene doze (različiti nivoi budnosti i vizuelne percepcije). To je trajalo prvih nekoliko nedelja života.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po ampuli, odnosno suštinski je 'bez natrijuma'.

Pedijatrijska populacija

Doze za primenu kod dece treba da se računaju pojedinačno, uzimajući u obzir uzrast i telesnu masu deteta. Za primenu anestezije kod dece treba koristiti niske koncentracije rastvora bupivakaina.

Bezbednost i efikasnost primene leka Bupi-AlleMan 0,5 % kod dece uzrasta ispod 1 godine nije ustanovljena. Dostupni su samo ograničeni podaci.

Upotreba bupivakaina za intraartikularni nervni blok kod dece uzrasta od 1 do 12 godina nije dokumentovana.

Upotreba bupivakaina za blok glavnih nerava kod dece uzrasta od 1 do 12 godina nije dokumentovana.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata se preporučuje primena nižih doza.

Kod starijih pacijenata je od primarnog značaja praćenje potencijalnog razvoja iznenadne arterijske hipotenzije koja se može javiti kao komplikacija prilikom primene epiduralne anestezije sa lekom Bupi-AlleMan 0,5 %.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena leka sa vazokonstriktornim dejstvom rezultira produženim efektom leka Bupi-AlleMan 0,5 %.

Istovremena primena aprindina i leka Bupi-AlleMan 0,5 % može da rezultira povećanom ozbiljnošću neželjenih dejstava. Aprindin ispoljava slična neželjena dejstva zbog sličnosti svoje hemijske strukture sa lokalnim anestetima.

Sinergija u pogledu toksičnosti je opisana kod istovremene upotrebe analgetika sa centralnim dejstvom i etra. Kombinacije različitih lokalnih anestetika mogu izazvati kumulativne efekte na kardiovaskularni i centralni nervni sistem.

Dejstvo nedepolarizujućih mišićnih relaksanasa je produženo kod istovremene primene leka Bupi-AlleMan 0,5 %.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

U ranoj trudnoći bupivakain treba primenjivati samo uz strogu procenu koristi i rizika, s obzirom na to da je oštećenje ploda zabeleženo u studiji na životinjama i da nema iskustva o upotrebi bupivakaina kod ljudi tokom rane trudnoće.

Pojava arterijske hipotenzije kod majke se mora posmatrati kao moguća komplikacija upotrebe bupivakaina u akušerstvu.

S obzirom na to da postoje izveštaji o fetalnoj bradikardiji i smrti u vezi sa upotrebom bupivakaina kod paracervikalnog bloka, lek Bupi-AlleMan 0,5 % ne sme da se koristi za paracervikalnu anesteziju. Epiduralna anestezija sa bupivakainom kontraindikovana je tokom porođaja ako postoji ozbiljno krvarenje ili rizik od ozbiljnog krvarenja (na primer kod prednjačeće posteljice (placenta praevia) ili posle prevremenog odvajanja placentе) .

Dojenje

Nakon upotrebe epiduralne anestezije sa bupivakainom tokom porođaja, nije bilo dokaza o prisustvu bupivakaina u mleku kod pet žena u periodu od 2 sata do 48 sati nakon porođaja (granica detekcije < 0,02 mikrograma/mL, maksimalna koncentracija u serumu majke $0,45 \pm 0,06$ mikrograma/mL).

Nema saznanja o bezbednosti primene neuroaksijalne regionalne anestezije sa bupivakainom tokom dojenja.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Kod upotrebe leka Bupi-AlleMan 0,5% lekar će odlučiti u svakom pojedinačnom slučaju da li pacijentu može biti dozvoljeno da upravlja motornim vozilom i rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost pojave neželjenih reakcija na terapiju bupivakainom je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka).

Moguća neželjena dejstva nakon upotrebe leka Bupi-AlleMan 0,5 % odgovaraju uglavnom neželjenim dejstvima na druge lokalne anestetike tipa amida. Sistemska neželjena dejstva koja se mogu javiti kao rezultat prekoračenja koncentracije bupivakaina u plazmi od 1,2 do 2 mikrograma/mL, mogu biti prouzrokovana načinom primene leka, i rezultujućom farmakodinamikom ili farmakokinetikom leka i mogu imati uticaja na centralni nervni sistem ili kardiovaskularni sistem.

a) Neželjena dejstva uzrokovana načinom primene:

Kao rezultat injektovanja prevelike količine leka.

Kao rezultat nenamerne injekcije u krvni sud.

Kao rezultat nenamerne injekcije u kičmeni kanal (intratekalno) tokom planirane epiduralne anestezije.

Kod visokog nivoa epiduralne anestezije ili spinalne anestezije (drastičan pad krvnog pritiska).

b) Neželjena dejstva uzrokovana farmakodinamikom leka:

U izuzetno retkim slučajevima, može se javiti generalizovana alergijska reakcija.

Poremećaji funkcije bešike često se javljaju posle spinalne anestezije.

U vezi sa primenom bupivakaina tokom epiduralne anestezije, prijavljen je jedan slučaj maligne hipertermije. Bupivakain primenjen kao epiduralna anestezija inhibira agregaciju trombocita.

c) Neželjena dejstva uzrokovana farmakokinetikom leka:

Bilo kakav poremećaj u resorpciji leka ili poremećaji tokom metabolizma u jetri ili tokom izlučivanja preko bubrega moraju se posmatrati kao mogući uzrok neželjenih dejstava leka.

Pedijatrijska populacija

Neželjene reakcije na lek kod dece su slične onima kod odraslih, međutim, kod dece, rani znaci toksičnosti lokalnog anestetika teško se mogu otkriti u slučajevima kada je blok dat tokom sedacije ili opšte anestezije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Neurološki simptomi se mogu manifestovati od razvoja tinitusa ili nistagmusa do generalizovanih konvulzija kao rezultat nenamerne intravenske primene ili poremećaja u resorpciji leka. Koncentracija bupivakaina u plazmi u rasponu 2,2 do 4 mikrograma/mL se smatra kritičnom koncentracijom.

Znaci predoziranja se mogu pripisati dvema kvalitativno različitim grupama simptoma i mogu da se klasifikuju prema njihovom intenzitetu.

a) Centralni nervni simptomi

Blaga intoksikacija:

Osećaj peckanja i trnjenja u usnama i jeziku, utrnulost oko usta, šumovi u ušima, metalni ukus, anksioznost, nemir, drhtanje, mišićni trzaji, povraćanje, dezorijentacija.

Umerena intoksikacija:

Poremećaj govora, zbunjenost, mučnina, povraćanje, vrtoglavica, pospanost, konfuzija, drhtavica, horeatični pokreti (poseban oblik uznemirenosti), konvulzije (tonično-klonični napadi), proširene zenice, ubrzan dah.

Teška intoksikacija:

Povraćanje (opasnost od gušenja), paraliza sfinktera, gubitak mišićnog tonusa, gubitak reakcije ili pokreta (stupor), nepravilno disanje, respiratorna zastoja, koma, smrt.

Broj rešenja: 515-01-01772-14-001 od 14.12.2015. za lek Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 x 5mL, (5 mg/mL)

b) Kardiovaskularni simptomi

Blaga intoksikacija:

Palpitacije, povišeni krvni pritisak, ubrzan puls, ubrzano disanje.

Umerena intoksikacija:

Ubrzan puls, nepravilan srčani ritam (aritmija), nedostatak kiseonika, bledilo.

Teška intoksikacija:

Ozbiljan nedostatak snabdevanja kiseonikom (teška cijanoza), poremećaji srčanog ritma (usporavanje rada srca, pad krvnog pritiska, primarna srčana insuficijencija, ventrikularna fibrilacija, asistola).

U slučaju brzog ubrizgavanja lokalnih anestetika može odmah doći do pojave teških simptoma bez prethodne pojave blagih simptoma.

Treba preduzeti sledeće mere:

- Momentalan prekid primene leka Bupi-AlleMan 0,5%.
- Održavanje disajnih puteva prohodnim.
- Dodatno snabdevanje kiseonikom; ako je potrebno uz pomoć primene čistog kiseonika ili kontrolisane ventilacije (prvo sa maskom i kesom za ventilaciju, a zatim preko trahealne cevi). Tretman kiseonikom ne treba prekinuti čim se simptomi ublaže; tretman treba nastaviti sve dok se sve vitalne funkcije ne vrate u normalu .
- Pažljiva provera krvnog pritiska, pulsa i dilatacije zenica.

Ove mere se primenjuju i u slučaju akcidentalne totalne spinalne anestezije, čiji su prvi znaci su nemir, govor šapatom i pospanost; pospanost može da progredira u gubitak svesti i respiratorni zasto.

Dalje treba preduzeti sledeće mere:

- U slučaju pojave akutnog ili opasnog pada krvnog pritiska, pacijenta treba odmah položiti u položaj sa podignutim nogama i preduzeti sve mere reanimacije (terapija kiseonikom, terapija tečnostima, terapija vazoaktivnim lekovima).
- Kod povećanog tonusa vagusnog sistema (bradikardija), treba primeniti atropin (0,5 do 1,0 mg i.v.). Ako se sumnja na srčani udar treba sprovesti potrebne mere reanimacije.
- Konvulzije treba tretirati sa malim, ponovljenim dozama barbiturata ultra kratkog dejstva (npr. tiopental-natrijum 25 do 50 mg), ili sa diazepamom 5 do 10 mg i.v.; doze treba da budu podeljene sve dok konvulzije ne budu bezbedno držane pod kontrolom.

Mora se istaći da je u mnogim slučajevima gde postoje znaci konvulzija, obavezna ventilacija sa kiseonikom dovoljan tretman.

Ako su konvulzije uporne, treba primeniti tiopental-natrijum (250 mg) i kratko-delujući mišićni relaksans, a ventilaciju sa 100 % kiseonika treba primeniti nakon intubacije.

Doza koja predstavlja prag za nastanak konvulzija može da varira individualno. Kao donja granica može se primeniti 2,2 mikrograma/mL krvne plazme.

Analeptici koji utiču na centralni nervni sistem su kontraindikovani ukoliko postoji intoksikacija lokalnim anestheticima!

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

Broj rešenja: 515-01-01772-14-001 od 14.12.2015. za lek Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 x 5mL, (5 mg/mL)

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anestetici, lokalni; Amidi

ATC kod: N01BB01

Bupivakain-hidrohlorid je lokalni anestetik tipa amida sa brzim početkom dejstva i uzrokuje dugotrajni reverzibilni blok vegetativnih, senzomotornih nervnih vlakana, kao i sprovodnog sistema srca. Prihvaćeno je objašnjenje da je efikasnost leka uzrokovana zatvaranjem natrijumovih kanala u nervnim membranama. Rastvor bupivakain-hidrohlorida ima pH vrednost od 4,5 do 6 i pKa vrednost 8,1. Odnos disociranog oblika leka i lipidnog rastvora baze je određen pH vrednošću tkiva.

Aktivna supstanca prvo difunduje kroz nervne membrane do nervnih vlakana u obliku baze, ali deluje kao katjon bupivakaina tek nakon reprotonizacije. Pri niskim pH vrednostima, npr. u tkivu zahvaćenom inflamacijom, malo leka je prisutno u obliku baze, što može uzrokovati nedovoljan stepen anestezije.

Blok motorne funkcije ne traje duže od analgezije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Bupivakain je veoma lipofilan (u poređenju sa mepivakainom ili lidokainom) i ima pKa vrednost 8,1. U velikoj meri se vezuje za proteine plazme (92 % do 96 %). Poluvreme eliminacije leka iz plazme kod odraslih iznosi 1,5 do 5,5 sati, dok je klirens iz plazme 0,58 L/min. Nakon metabolizma u jetri, koji se pretežno odvija hidrolizom, produkti metabolizma (kiseli konjugati) se izlučuje preko bubrega. Samo se 5 % do 6 % leka eliminiše u nepromenjenom obliku.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

a) *Akutna toksičnost*

U ispitivanjima akutne toksičnosti bupivakaina na životinjama određen je LD₅₀ (i.v.) između 6,4 i 10,4 mg/kg telesne mase kod miševa. Kod pacova, vrednost je između 5,6 i 6,0 mg/kg telesne mase. Razlika između LD₅₀ i jednokratne terapijske doze (2 mg/kg – 3 mg/kg telesne mase) je stoga relativno mala. Toksične reakcije na centralni nervni sistem zabeležene su već sa koncentracijama bupivakaina u plazmi od 2,2 mikrograma /mL; kod kontinuirane infuzije, izmerena koncentracija bupivakaina u plazmi je bila iznad 4 mikrograma/mL.

b) *Lokalna toksičnost*

U ispitivanjima lokalne toksičnosti bupivakaina kod različitih životinjskih vrsta javljala se visoka tkivna toksičnost, mada se pokazala reverzibilnom.

c) *Subhronična i hronična toksičnost*

U ispitivanjima subhronične toksičnosti sa lokalnom primenom bupivakaina kod životinja (pacova) javljala se atrofija mišićnih vlakana. Međutim, zabeležena je potpuna regeneracija kontraktilnosti.

Nije bilo ispitivanja hronične toksičnosti bupivakaina.

d) *Mutageni i kancerogeni potencijal*

Nema dovoljno podataka o ispitivanju mutagenosti bupivakaina. Preliminarna analiza limfocita pacijenata koji su tretirani sa bupivakainom bila je negativna.

Dugoročne studije o kancerogenom potencijalu bupivakaina nisu sprovedene.

e) *Reproduktivna toksičnost*

Broj rešenja: 515-01-01772-14-001 od 14.12.2015. za lek Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 x 5mL, (5 mg/mL)

Bupivakain prolazi kroz placentu procesom proste difuzije, i u fetusu se postižu farmaceutski efektivne koncentracije.

Kontrolisane studije o mogućim efektima bupivakaina na embrion/ fetus tokom izlaganja žena u trudnoći nisu dostupne.

U studijama na životinjama, gde su doze bupivakaina bile pet do devet puta veće od doze kod ljudi ili ukupne doze od 400 mg, postoje dokazi o smanjenoj stopi preživljavanja potomstva izloženih pacova i o efektima na embrion kod kunića.

Studija na rezus majmunima dala je dokaze o promenama u postnatalnom ponašanju nakon izlaganja bupivakainu u trenutku rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je staklena ampula (staklo tip I) koja sadrži 5 mL rastvora za injekciju.

Spoljnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 5 ampula (5 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Lek je namenjen samo za jednokratnu upotrebu i mora se iskoristiti odmah nakon otvaranja. Svu neupotrebljenu količinu rastvora odbaciti.

Ne koristite ovaj lek ako ste primetili da je pakovanje oštećeno ili da rastvor nije bistar.

Neupotrebljeni lek ili otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Broj rešenja: 515-01-01772-14-001 od 14.12.2015. za lek Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 x 5mL, (5 mg/mL)

QUATALIA D.O.O., Reljina 4/3, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 mg/mL (5x5mL): 515-01-01772-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Bupi-AlleMan 0,5%, rastvor za injekciju, 5 mg/mL (5x5mL): 14.12.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2015.