

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Marcaine® 0.5%, 5 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: bupivakain

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 5 mg bupivakain-hidrohlorida (u obliku bupivakain-hidrohlorid, monohidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mililitar (mL) leka Marcaine 0.5% sadrži 3,15 mg natrijuma.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Marcaine 0.5% je namenjen za upotrebu lekara specijaliste u situacijama kada je neophodna produžena anestezija. Primenjuje se za lokalnu anesteziju perkutanom infiltracijom, perifernim nervnim blokom (blokovima) i centralnim nervnim blokom (kaudalna ili epiduralna anestezija).

Indikacije za primenu leka Marcaine 0.5% su:

- Hirurška anestezija kod odraslih i dece starije od 12 godina
- Terapija akutnog bola kod dece starije od godinu dana.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i deca starija od 12 godina

Tabela 1 predstavlja vodič za doziranje za najčešće primenjivane tehnike kod prosečne odrasle osobe. Vrednosti predstavljaju opseg očekivanih prosečnih doza koje su potrebne. Treba konsultovati specijalizovane stručne knjige u pogledu faktora koji utiču na specifične tehnike bloka, kao i za individualne potrebe pacijenata.

Napomena: Kada se primenjuju produženi blokovi, bilo kontinuiranom infuzijom ili ponovljenom primenom bolusa, rizik od postizanja toksičnih koncentracija u plazmi ili izazivanja lokalne neurološke povrede se mora uzeti u obzir.

Iskustvo kliničara i poznavanje fizičkog stanja pacijenta su veoma značajni za izračunavanje potrebne doze. Treba uvek koristiti najmanju dozu potrebnu za postizanje adekvatne anestezije. Mogu se javiti individualne varijacije u vremenu nastupanja i trajanju dejstva.

Tabela 1 Preporučeno doziranje kod odraslih

	Koncentracija mg/mL	Zapremina mL	Doza mg	Vreme nastupanja minuti	Trajanje efekta sati ⁷⁾
HIRURŠKA ANESTEZIJA					
Lumbalna epiduralna primena¹⁾					
Operacija	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Lumbalna epiduralna primena¹⁾					
Carski rez	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Torakalna epiduralna primena¹⁾					
Operacija	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
Kaudalni epiduralni blok¹⁾					
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
Veliki nervni blokovi²⁾					
(npr. brahijalni plexus, femoralni, bederni)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Regionalni blok					
(npr. mali nervni blokovi i infiltracija)	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8

1) Doza uključuje i test dozu

2) Doza za veliki nervni blok mora biti prilagođena mestu primene i stanju pacijenta. Blokovi međuskalenskog i supraklavikularnog brahijalnog pleskusa mogu biti povezani sa većom učestalošću javljanja ozbiljnih neželjenih reakcija, bez obzira na vrstu primenjenog lokalnog anestetika, videti odeljak 4.4.

Uopšteno, hirurška anestezija (npr. epiduralna primena) zahteva primenu većih koncentracija i doza. Kada je potreban blok nižeg intenziteta (npr. olakšanje bola tokom porođaja) indikovana je upotreba nižih koncentracija (koncentracije od 1,25 mg/mL ili 2,5 mg/mL; lekovi u navedenim jačinama nisu registrovani u Republici Srbiji). Zapremina primenjenog leka utiče na obim širenja anestezije.

Kako bi se izbeglo intravaskularno injektovanje, aspiraciju treba ponoviti pre i tokom primene glavne doze, koju treba injektovati polako ili u inkrementalnim dozama, brzinom od 25-50 mg/min, sve vreme prateći pacijentove vitalne funkcije i održavajući verbalni kontakt sa pacijentom. Nenamerno intravaskularno injektovanje se može prepoznati po privremenom povećanju frekvence srčanog ritma, dok se slučajno intratekalno injektovanje može prepoznati po znacima spinalnog bloka. Ako se pojave simptomi toksičnosti injektovanje se mora odmah prekinuti (videti odeljak 4.8.1).

Dosadašnja iskustva ukazuju da prosečna odrasla osoba dobro podnosi primenu 400 mg leka tokom 24 sata.

Pedijatrijska populacija uzrasta od 1 do 12 godina

Procedure regionalne anestezije kod dece treba da budu izvedene od strane kvalifikovanih lekara koji su upoznati sa ovom populacijom i tehnikom.

Doze prikazane u Tabeli 2 treba posmatrati kao smernice za primenu u pedijatriji. Mogu se javiti individualne varijacije. Kod dece sa velikom telesnom masom, postepeno smanjenje doza je često neophodno i doze treba bazirati u odnosu na idealnu telesnu masu. Treba konsultovati specijalizovane stručne knjige u pogledu faktora koji utiču na specifične tehnike bloka, kao i za individualne potrebe pacijenata. Treba primeniti najmanju dozu potrebnu za postizanje adekvatne anestezije.

Tabela 2 Preporučeno doziranje kod dece uzrasta od 1 do 12 godina

	Koncentracija mg/mL	Doza mg/kg
TERAPIJA AKUTNOG BOLA (pre- i postoperativno)		
Regionalni blok (npr. mali nervni blokovi i infiltracija)	5,0	0,5-2,0
Periferni nervni blok (npr. ilioingvinalni -iliohipogastrični)	5,0	0,5-2,0 ^a

a) Vreme nastupanja i dužina trajanja perifernog nervnog bloka zavise od tipa bloka i primenjene doze

Kod dece doze treba preračunavati na osnovu telesne mase sve do 2 mg/kg.

Kako bi se izbeglo intravaskularno injektovanje, aspiraciju treba ponoviti pre i tokom primene glavne doze, koju treba injektovati polako ili u inkrementalnim dozama, sve vreme prateći pacijentove vitalne funkcije.

Ilioingvinalni-iliohipogastrični blokovi se izvode kod dece starije od 5 godina primenom bupivakina 5 mg/mL u dozi od 1,25-2 mg/kg.

Za penilne blokove bupivakain 5 mg/mL se može koristiti u ukupnoj dozi od 0,2-0,5 mL/kg što predstavlja 1-2,5 mg/kg.

Bezbednost i efikasnost leka Marcaine 0.5% sa ili bez adrenalina kod dece uzrasta < 1 godine nisu utvrđene. Dostupni su samo ograničeni podaci.

Bezbednost i efikasnost intermitentne epiduralne bolus injekcije ili kontinuirane infuzije nisu utvrđene. Dostupni su samo ograničeni podaci.

Način primene

Za epiduralnu, perineuralnu i supkutanu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Rastvori bupivakain-hidrohlorida kontraindikovani su kod pacijenata preosetljivih na lokalne anestetike amidskog tipa.

Primena rastvora bupivakain-hidrohlorida je kontraindikovana za intravensku regionalnu anesteziju (*Bier-ov blok*).

Epiduralna anestezija, bez obzira koji se lokalni anestetik koristi, ima kontraindikacije koje uključuju:

Bolesti centralnog nervnog sistema kao što su meningitis, poliomijelitis, intrakranijalno krvarenje, subakutna kombinovana degeneracija kičmene moždine usled perniciozne anemije i cerebralnih i spinalnih tumora; tuberkuloza kičme; piogene infekcije kože pored ili na mestu lumbalne punkcije; kardiogeni ili hipovolemijski šok; poremećaji koagulacije ili antikoagulantna terapija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Zabeleženi su slučajevi zastoja srčanog rada kada je bupivakain korišćen za epiduralnu anesteziju ili periferni nervni blok, u kojima je reanimacija bila otežana i bilo je produženo vreme do reagovanja pacijenta. U nekim slučajevima reanimacija je bila nemoguća, uprkos izvršenoj, naizgled, odgovarajućoj pripremi i proceduri.

Kao i svi lokalni anestetici, bupivakain može izazvati akutne toksične uticaje na centralni nervni i kardiovaskularni sistem kada se koristi za procedure koje rezultuju u povišenim koncentracijama leka u krvi. Ovo se naročito odnosi na slučajeve nenamerne intravaskularne primene leka direktno u krvni sud ili u visoko vaskularizovana područja. Prijavljeni su slučajevi povezanosti visokih sistemskih koncentracija bupivakaina sa ventrikularnom aritmijom, ventrikularnom fibrilacijom, iznenadnim kardiovaskularnim kolapsom i smrću.

Procedure opšte ili lokalne anestezije treba raditi samo kada je na raspolaganju i oprema za reanimaciju. Odgovorni lekar specijalista treba da preduzme sve neophodne mere kako bi se izbegla intravaskularna primena injekcije (videti odeljak 4.2). Pre započinjanja nervnog bloka, intravensku kanilu treba uvesti u slučaju potrebe za reanimacijom. Lekar specijalista treba da prođe odgovarajuću obuku za obavljanje ove procedure i treba biti upoznat sa dijagnozom i terapijom neželjenih dejstava, sistemskom toksičnošću i drugim komplikacijama (videti odeljke 4.9 i 4.8).

Ekstenzivni periferni nervni blok može zahtevati primenu velike količine lokalnog anestetika u visoko vaskularizovane delove, često u blizini velikih krvnih sudova. U ovakvim slučajevima povećan je rizik od intravaskularne primene i/ili sistemske resorpcije, što može dovesti do visokih koncentracija u plazmi.

Predoziranje ili slučajno intravensko davanje injekcije može povećati rizik od toksičnih reakcija.

Ponovljene injekcije bupivakain-hidrohlorida mogu uzrokovati značajan porast koncentracije u krvi sa svakom ponovljenom dozom usled nakupljanja leka. Stepenn tolerancije zavisi od stanja pacijenta.

Iako je regionalna anestezija često optimalna tehnika anestezije, kod nekih pacijenata potrebno je pažljivo praćenje kako bi se smanjio rizik od ozbiljnih neželjenih dejstava:

- Starijim pacijentima i pacijentima lošijeg opšteg stanja treba dati manje doze u skladu sa njihovim fizičkim stanjem.
- Pacijente sa delimičnim ili potpunim srčanim blokom - jer lokalni anestetici mogu da smanje kapacitet provodljivosti miokarda.
- Pacijente sa uznapredovalim oboljenjem jetre ili teško oštećenom funkcijom bubrega.
- Pacijentkinje u odmaklom stadijumu trudnoće.
- Pacijente koji su na terapiji lekovima iz grupe antiaritmika klase III (npr. amjodaron) - treba da budu pod posebnim medicinskim nadzorom, uključujući i EKG monitoring, jer kardiološki efekti mogu da budu aditivni.

Pacijenti koji su preosetljivi na lokalne anestetike estarskog tipa (prokain, tetrakain, benzokain itd.) nisu pokazali ukrštenu preosetljivost na anestetike tipa amida kao što je bupivakain.

Neke procedure lokalne anestezije dovode se u vezu sa ozbiljnim neželjenim dejstvima bez obzira na lokalni anestetik koji se koristi.

- Lokalne anestetike treba oprezno koristiti za epiduralnu anesteziju kod pacijenata sa oslabljenom kardiovaskularnom funkcijom, pošto ovi pacijenti imaju smanjenu sposobnost kompenzovanja funkcionalnih promena povezanih sa produženom AV provodljivošću koju mogu izazvati ovi lekovi.
- Fiziološki efekti izazvani centralnom nervnom blokadom su izraženiji ukoliko je prisutna hipotenzija. Kod pacijenata sa hipovolemijom, bez obzira na uzrok, može doći do iznenadne i teške hipotenzije tokom epiduralne anestezije. Zato epiduralnu anesteziju treba izbegavati, ili primeniti pažljivo kod pacijenata sa nelečenom hipovolemijom ili oslabljenom venskom cirkulacijom.
- Pri retrobulbarnoj primeni, lek može, u retkim slučajevima, da dopre do kranijalnog subarahnoidnog prostora i dovede do, na primer, privremenog slepila, kardiovaskularnog kolapsa, apnee i konvulzija.
- Prilikom retro- i peribulbarne primene lokalnih anestetika postoji rizik od trajne disfunkcije očnog mišića. Glavni uzroci su traumatske povrede nerva i/ili lokalna toksična dejstva na mišiće i nerve tokom primene lokalnog anestetika. Obim oštećenja tkiva zavisi od stepena traume, koncentracije lokalnog anestetika i vremena izloženosti tkiva lokalnom anestetiku. Zbog toga, sve lokalne anestetike treba primenjivati u najmanjoj efektivnoj koncentraciji i dozi.

- Vazokonstriktori mogu pojačati reakciju tkiva i treba ih koristiti samo kada su indikovani.
- Male doze lokalnih anestetika injektovane u predelu glave i vrata, uključujući retrobulbarne, dentalne ili stelatne ganglijske blokove mogu dovesti do sistemske toksičnosti usled nepažljivog davanja intra-arterijske injekcije.
- Paracervikalni blok može prouzrokovati veća neželjena dejstva na fetus u odnosu na druge blokade nerava koji se koriste u akušerstvu. Zbog sistemske toksičnosti bupivakaina preporučuje se poseban oprez prilikom primene bupivakaina za paracervikalni blok.
- U postmarketinškom periodu primećena je hondroliza kod pacijenata koji su postoperativno primali intraartikularno kontinuiranu infuziju lokalnih anestetika. Većina prijavljenih slučajeva hondrolize je bila u vezi sa primenom leka u rameni zglobov. Usled više faktora i nedoslednosti u naučnoj literaturi u vezi sa mehanizmom dejstva, uzrok nije utvrđen. Intraartikularna kontinuirana infuzija nije odobrena indikacija za lek Marcaine 0.5%.

Tokom epiduralne anestezije sa bilo kojim lokalnim anestetikom može se javiti hipotenzija i bradikardija koje treba predvideti i preduzeti odgovarajuće preventivne mere. Rizik od ovih efekata se može smanjiti npr. injektovanjem vazokonstriktora. Hipotenziju bi trebalo odmah lečiti intravenskim davanjem simpatomimetika, i terapiju ponoviti ako je neophodno. Teška hipotenzija može se javiti usled hipovolemije nastale kao posledica krvarenja ili dehidracije, ili aorto-kavalne okluzije kod pacijenata sa velikim ascitesom, abdominalnim tumorima ili u kasnoj trudnoći. Treba izbegavati izraženu hipotenziju kod pacijenata sa srčanom dekompenzacijom.

Kod pacijenata sa hipovolemijom, bez obzira na uzrok hipovolemije, može doći do iznenadne i teške hipotenzije tokom epiduralne anestezije.

Epiduralna anestezija može da izazove interkostalnu paralizu tako da pacijenti sa pleuralnim izlivom mogu da osećaju respiratorne poteškoće.

Septikemija može povećati rizik od nastanka intraspinalnog apscesa u postoperativnom periodu.

Kada se bupivakain daje intraartikularnom injekcijom, preporučuje se oprez ukoliko se sumnja na skoru intraartikularnu traumu ili ukoliko je usled hirurške procedure nastalo veliko oštećenje unutar zgloba jer to može ubrzati resorpciju i dovesti do povećanja koncentracije u plazmi.

Nakon ponovljenih injekcija ili dugotrajnih infuzija bupivakaina primećena je disfunkcija jetre, sa reverzibilnim povećanjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), alkalne-fosfataze (ALP) i bilirubina. Povezanost između upotrebe bupivakaina i razvoja lekom izazvanog oštećenja funkcije jetre prijavljena je u malom broju literaturnih izveštaja, posebno kod produžene upotrebe. Iako patofiziologija ove reakcije ostaje nejasna, neposredan prekid primene bupivakaina je pokazao brzo kliničko poboljšanje. Ako se primete znaci disfunkcije jetre tokom primene bupivakaina, treba prekinuti primenu leka.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Marcaine 0.5% kod dece mlađe od godinu dana nije utvrđena. Dostupni su samo ograničeni podaci.

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

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

Prilikom primene epiduralne anestezije, deci je potrebno primenjivati inkrementalne doze u skladu sa njihovim uzrastom i telesnom masom, jer davanje epiduralne anestezije u torakalnom nivou može dovesti do teške hipotenzije i oštećenja respiratorne funkcije.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži 3,15 mg natrijuma u jednom mililitru, što predstavlja 63 mg po bočici od 20 mL što odgovara 3,15% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Bupivakain se mora oprezno primenjivati sa drugim lokalnim anestetikima ili lekovima koji su strukturno slični lokalnim anestetikima, kao što su neki antiaritmici, kao što su lidokain i meksiletin, pošto može doći do potenciranja sistemskog toksičnog dejstva.

Nisu sprovedene specifične studije koje su istraživale interakciju lokalnih anestetika i antiaritmika klase III (npr. amjodaron), ali se preporučuje oprez (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokaza o štetnom uticaju na trudnoću kod ljudi. Prilikom primene većih doza postoje podaci o smanjenom preživljavanju mladunaca pacova i uticaja na embrion kunića, ako se bupivakain primenjuje tokom trudnoće.

Bupivakain stoga ne treba davati u početnom stadijumu trudnoće, osim ukoliko očekivana korist prevazilazi moguće rizike.

Neželjena dejstva kod fetusa kao posledica lokalne anestezije, kao što je fetalna bradikardija, najuočljivija je prilikom paracervikalnog bloka. Razlog tome može biti visoka koncentracija anestetika koja dolazi do fetusa (videti odeljak 4.4).

Dojenje

Bupivakain se izlučuje u majčino mleko, ali u toliko malim količinama da pri primeni terapijskih doza bupivakaina kod majke koja doji, nema rizika za novorođenče.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Bupivakain ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašina. Pored direktnog anestetičnog delovanja, lokalna anestezija može da ima veoma blago dejstvo na mentalne funkcije i koordinaciju pokreta čak i kada nema očigledne CNS toksičnosti, i može prolazno uticati na kretanje i brzinu reagovanja.

4.8. Neželjena dejstva

Slučajno davanje subarahnoidalnih injekcija može dovesti do duboke spinalne anestezije uz moguću apneju i tešku hipotenziju.

Profil neželjenih reakcija bupivakaina sličan je drugim dugodelujućim anestetikima. Neželjena dejstva koja su prouzrokovana samim lekom ponekad je teško odvojiti od fizioloških efekata nervnog bloka (npr. pad krvnog pritiska, bradikardija), događaja koji su direktna posledica uboda igle pri punkciji (npr. povreda nerva) ili su indirektna posledica uboda igle (npr. epiduralni apsces).

Neurološko oštećenje je retka ali poznata posledica regionalne, a naročito epiduralne i spinalne anestezije. Može imati više uzroka, npr. direktna povreda kičmene moždine ili spinalnih nerava, prednji spinalni arterijski sindrom, injekcija iritantom ili injekcija nesterilnog rastvora. Ovo može dovesti do lokalizovane parestezije ili anestezije, motorne slabosti, gubitka kontrole sfinktera i paraplegije. Ponekad je neurološko oštećenje trajno.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije za koje postoji verovatnoća da nastaju kao posledica primene bupivakaina iz kliničkih studija sprovedenih sa sličnim lekovima i postmarketinškog iskustva navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalost. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/1000$) ili nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Učestalost	Simptomi
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Alergijska reakcija, anafilaktička reakcija/šok (videti odeljak 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	Često	Parastezije, vrtoglavica
	Povremeno	Znaci i simptomi toksičnog dejstva na centralni nervni sistem (konvulzije, parastezija predela oko usana, utrnulost jezika, hiperakuzija, vizuelni poremećaji, gubitak svesti, tremor, nesvestica, zujanje u ušima, dizartrija, grčenje mišića)
	Retko	Neuropatija, povrede perifernih nerava, arahnoiditis, pareza i paraplegija
Poremećaj oka	Retko	Diplopija
Kardiološki poremećaji	Često	Bradikardija (videti odeljak 4.4)
	Retko	Srčani zastoj (videti odeljak 4.4), aritmije
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Hipotenzija (videti odeljak 4.4)
	Često	Hipertenzija (videti odeljak 4.5)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Retko	Respiratorna depresija
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina
	Često	Povraćanje
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Retencija urina

Disfunkcija jetre, praćena reverzibilnim povećanjima SGOT, SGPT, alkalnih fosfataza i bilirubina, primećena je nakon ponovljenih injekcija ili dugotrajne infuzije bupivakaina. Ukoliko se primete znaci disfunkcije jetre tokom terapije bupivakainom, terapiju treba prekinuti.

4.8.1 Akutna sistemska toksičnost

U sistemske toksične reakcije spadaju reakcije koje uključuju centralni nervni sistem i kardiovaskularni sistem. Ove reakcije su uzrokovane visokim koncentracijama lokalnog anestetika u krvi, koje se javljaju usled slučajne intravaskularne primene, predoziranja, ili izrazito brze resorpcije iz visoko vaskularizovanih tkiva (videti odeljak 4.4). Reakcije CNS-a su slične za sve lokalne anestetike amidnog tipa, dok se kardiološke reakcije razlikuju za različite lekove, i kvantitativno i kvalitativno.

CNS toksičnost nastaje postepeno, gde simptomi i znaci toksičnosti eskaliraju. Prvi simptomi su obično nesvestica, parestezija predela oko usana, utrnulost jezika, hiperakuzija, zujanje u ušima i poremećaji vida. Poteškoće pri izražavanju, grčenje mišića ili tremor su ozbiljniji znaci i prethode generalizovanim konvulzijama. Ovi znaci se ne smeju tumačiti kao neurotično ponašanje. Gubitak svesti i grand mal epileptični napad mogu uslediti i mogu trajati od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Hipoksija i hiperkapnija nastaju brzo nakon napada usled povećane mišićne aktivnosti, otežane respiracije i mogućeg gubitka funkcije disajnih puteva. U teškim slučajevima može da dođe do apnee. Acidoza, hiperkalemija i hipoksija pojačavaju i produžavaju toksična dejstva lokalnih anestetika.

Do oporavka dolazi usled redistribucije lokalnog anestetika izvan centralnog nervnog sistema, i posledičnog metabolizma i eliminacije. Oporavak može biti brz, osim ako nisu primenjene velike količine leka.

Kardiovaskularna toksičnost javlja se u teškim slučajevima i obično joj prethode znaci CNS toksičnosti. Kod pacijenata u dubokoj sedaciji ili pacijenata koji primaju opštu anesteziju, mogu biti odsutni prodromalni CNS simptomi. Kod visokih sistemskih koncentracija lokalnih anestetika može doći do pada krvnog pritiska, bradikardije, aritmije pa čak i do zastoja srca. U retkim slučajevima do zastoja srca dolazilo je bez prodromalnih CNS efekata.

Pedijatrijska populacija

Neželjene reakcije na lek kod dece su slične neželjenim reakcijama kod odraslih. Međutim, kod dece, rani znaci toksičnosti lokalnih anestetika mogu se otežano prepoznati u slučajevima kada se blok daje tokom opšte anestezije.

4.8.2 Terapija akutne toksičnosti

Ako se pojave znaci akutne sistemske toksičnosti, odmah se mora prekinuti sa davanjem lokalnog anestetika. Terapija sistemske toksičnosti podrazumeva zaustavljanje konvulzija i obezbeđenje adekvatne ventilacije kiseonikom, ukoliko je potrebno asistiranom ili kontrolisanom ventilacijom.

Kada su konvulzije pod kontrolom i kada je obezbeđena adekvatna ventilacija pluća, načelno, nema potrebe za dodatnom terapijom.

Ukoliko se pojavi kardiovaskularna depresija (hipotenzija, bradikardija) treba razmotriti adekvatnu terapiju intravenskim rastvorima, vazokonstriktorima, inotropnim lekovima i/ili lipidnim emulzijama.

Kod dece, doze lekova koji koriste u terapiji sistemske toksičnosti moraju biti prilagođene uzrastu i njihovoj telesnoj masi.

Ukoliko dođe do cirkulatorne depresije, odmah treba primeniti mere kardiopulmonarnog oživljavanja. Optimalna oksigenacija i ventilacija, cirkulatorna podrška kao i terapija acidoze su od vitalnog značaja.

Srčani zastoj uzrokovan bupivakainom može biti rezistentan na električnu defibrilaciju tako da oživljavanje treba sprovesti energično tokom dužeg perioda.

Jaku ili totalnu spinalnu blokadu koja uzrokuje respiratornu paralizu i hipotenziju tokom epiduralne anestezije treba lečiti održavanjem prohodnosti disajnih puteva i obezbeđenjem kiseonika asistiranom ili kontrolisanom ventilacijom.

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

Slučajna intravaskularna primena lokalnog anestetika može da izazove trenutne sistemske reakcije (u roku od nekoliko sekundi do par minuta). Znaci sistemske toksičnosti u slučajevima predoziranja javljaju se kasnije (15-60 minuta nakon primene) usled sporijeg porasta koncentracije lokalnog anestetika u krvi (videti odeljke 4.8.1 i 4.8.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: anestetici; anestetici, lokalni; amidi

ATC šifra: N01BB01

Bupivakain-hidrochlorid je dugodelujući lokalni anestetik amidne strukture koji ima i anestetičko i analgetičko dejstvo. Primenjen u visokim dozama dovodi do hirurške anestezije, dok pri nižim dozama do senzornog bloka (analgezija) sa slabije izraženim motornim blokom.

Vreme nastupanja i dužina trajanja lokalnih anestetičkih efekata bupivakaina zavise od doze i mesta primene.

Bupivakain, kao i drugi lokalni anestetici, reverzibilno blokira propagaciju impulsa duž nervnih vlakana tako što sprečava ulazak natrijumovih jona kroz ćelijsku membranu nervnih vlakana. Natrijumovi kanali nervne membrane se smatraju receptorima za molekule lokalnih anestetika.

Lokalni anestetici mogu da imaju slične efekte i na druge ekscitabilne membrane npr. u mozgu ili miokardru. U slučaju da prekomerne količine leka uđu u sistemsku cirkulaciju, mogu se javiti znaci i simptomi toksičnosti koji potiču od centralnog nervnog i kardiovaskularnog sistema.

CNS toksičnost (vidite odeljak 4.8.1) uglavnom prethodi kardiovaskularnim efektima, pošto se CNS toksičnost javlja pri manjim koncentracijama u plazmi. Direktni uticaji lokalnih anestetika na srce uključuju usporeno sprovođenje signala, negativni inotropni efekat i na kraju srčani zastoj.

Indirektni kardiovaskularni efekti (hipotenzija, bradikardija) se mogu javiti posle epiduralne primene u zavisnosti od obima pratećeg simpatičkog bloka.

5.2. Farmakokinetički podaci

Bupivakain ima vrednost konstante disocijacije (pKa) 8,2 i vrednost particionog koeficijenta 346 (25°C n-oktanol/fosfatni pufer pH 7,4). Metaboliti bupivakaina imaju slabiju farmakološku aktivnost od aktivnosti bupivakaina.

Koncentracija bupivakaina u plazmi zavisi od doze, puta primene i prokrvljenosti mesta injektovanja.

Bupivakain pokazuje potpunu resorpciju bifaznog karaktera iz epiduralnog prostora sa poluvremenom resorpcije od 7 minuta, odnosno 6 sati. Spora faza resorpcije ograničava brzinu eliminacije bupivakaina, što objašnjava zbog čega je prividno poluvreme eliminacije nakon epiduralne primene duže nego nakon intravenske primene.

Nakon intravenske primene, bupivakain ima ukupni klirens iz plazme od 0,58 L/min, volumen distribucije u stanju ravnoteže od 73 L, terminalno poluvreme eliminacije od 2,7 sati i intermedijerni hepatski ekstrakcioni odnos od 0,38. 96% se vezuje za proteine plazme, uglavnom za alfa-1 kiseli glikoprotein. Klirens bupivakaina gotovo u potpunosti potiče od metabolizma u jetri i osetljiviji je na promene u intrinzičnoj aktivnosti enzima jetre nego na promene u perfuziji jetre.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika leka kod dece je slična farmakokinetici kod odraslih osoba.

Povećanje ukupne koncentracije leka u plazmi je uočeno tokom kontinuirane epiduralne infuzije. Ovo je povezano sa postoperativnim povećanjem koncentracije alfa-1 kiselog glikoproteina. Koncentracija nevezanog, tj. farmakološki aktivnog leka je slična pre i nakon operacije.

Bupivakain lako prolazi kroz placentu i ravnoteža koncentracija nevezane frakcije leka se brzo postiže. Step en vezivanja za proteine plazme kod fetusa je manji nego kod majke, što dovodi do nižih ukupnih koncentracija u plazmi kod fetusa.

Bupivakain se u velikoj meri metaboliše u jetri, primarno hidroksilacijom aromatičnog prstena do 4-hidroksi-bupivakaina i N-dealkilovanjem do pipekolilksilidina (PPX), oba puta posredstvom citohroma P450 3A4. Tokom 24 sata, oko 1% bupivakaina se izlučuje putem urina u nepromenjenom obliku, a oko 5% u obliku PPX. Koncentracije PPX i 4-hidroksi-bupivakaina u plazmi tokom kontinuirane primene bupivakaina su niske u poređenju sa bupivakainom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ne postoje drugi pretklinički podaci od značaja za procenu bezbednosti leka, osim onih koji su već navedeni u Sažetku karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid (sredstvo za podešavanje toničnosti);
Natrijum-hidroksid i/ili hlorovodonična kiselina (do pH 4,0-6,5);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Alkalinizacija može da dovede do taloženja, jer je bupivakain ograničeno rastvorljiv pri pH preko 6,5.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 3 godine
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju na temperaturi do 25 °C. Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od neutralnog borsilikatnog stakla, tip I, sa zatvaračem od brombutil gume, zapečaćena aluminijumskim prstenom.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 5 bočica (5 x 20 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor za injekcije se ne sme čuvati tako da postoji mogućnost delovanja na metale (npr. kanile ili špricevi sa metalnim delovima). Može doći do oslobađanja jona metala, što može da dovede do pojave otoka na mestu ubrizgavanja.
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD
Beogradskog bataljona 4, Beograd - Ćukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000456536 2023 59010 007 000 515 002 04 001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.07.2002.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.01.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2024.