

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injekční roztok
Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2,5 mg/ml:

Jeden ml obsahuje 2,5 mg bupivakain-hydrochloridu.

Jedna 5ml ampulka obsahuje monohydrát bupivakain-hydrochloridu, což odpovídá 12,5 mg bupivakain-hydrochloridu.

Jedna 10ml ampulka obsahuje monohydrát bupivakain-hydrochloridu, což odpovídá 25 mg bupivakain-hydrochloridu.

Jedna 20ml ampulka obsahuje monohydrát bupivakain-hydrochloridu, což odpovídá 50 mg bupivakain-hydrochloridu.

5 mg/ml:

Jeden ml obsahuje 5 mg bupivakain-hydrochloridu.

Jedna 5ml ampulka obsahuje monohydrát bupivakain-hydrochloridu, což odpovídá 25 mg bupivakain-hydrochloridu.

Jedna 10ml ampulka obsahuje monohydrát bupivakain-hydrochloridu, což odpovídá 50 mg bupivakain-hydrochloridu.

Jedna 20ml ampulka obsahuje monohydrát bupivakain-hydrochloridu, což odpovídá 100 mg bupivakain-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml přípravku Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml obsahuje 0,144 mmol (3,31 mg) sodíku.

Jeden ml přípravku Bupivacaine Noridem 5 mg/ml obsahuje 0,144 mmol (3,31 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (Injekce)

Čirý bezbarvý roztok.

pH: 4,0–6,5

Osmolalita: 270–320 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bupivacaine Noridem je indikován v těchto případech:

- Chirurgická anestezie u dospělých a dospívajících od 12 let.
- Léčba akutní bolesti u dospělých, kojenců a dětí od 1 roku.

Přípravek Bupivacaine Noridem je určen k vedení prodloužené lokální anestezie u percutánní infiltrace, u intraartikulární blokády, u periferní nervového blokády (periferních nervových blokády) a centrálních nervových blokády (kaudálních nebo epidurálních). Přípravek Bupivacaine Noridem se také používá k úlevě od bolesti během porodu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování se mění a závisí na oblasti, která bude podléhat anestezii, na vaskularitě tkání, počtu neuronálních segmentů, které mají být blokovány, na individuální toleranci a použité technice anestezie.

Dosavadní zkušenosti naznačují jednorázovou dávku až 150 mg bupivakain-hydrochloridu. Následně je možné podávat dávky až 50 mg každé 2 hodiny. V časovém úseku 4 hodin nemá být překročena maximální dávka 2 mg/kg.

Dospělí a děti ve věku od 12 let

Následující tabulka shrnuje dávkování pro dospělého při použití nejčastějších technik anestezie.

Hodnoty uvedené v tabulce odrážejí očekávané průměrné potřebné rozmezí dávek. Při posuzování faktorů ovlivňujících techniky specifických blokad a potřeb jednotlivých pacientů je třeba vycházet ze standardních učebních textů.

Poznámka: Při dlouhodobé blokadě vyvolané buď podáváním přípravku kontinuální infuzí nebo opakovaným bolusovým podáním, je třeba vzít v úvahu zvýšení rizika celkové toxické plazmatické koncentrace nebo vyvolání lokálního nervového poškození.

Při výpočtu požadované dávky jsou důležité zkušenosti lékaře a znalosti fyzického stavu pacienta. Má být použita nejnižší dávka potřebná pro vyvolání dostatečné anestezie. Existují individuální rozdíly v nástupu účinku i v délce trvání anestezie.

Tabulka 1 Doporučené dávkování pro dospělé

	Koncentrace mg/ml	Objem ml	Dávka mg	Nástup účinku min.	Trvání účinku hod. ⁷⁾
CHIRURGICKÁ ANESTEZIE					
Lumbální epidurální podání¹⁾					
Chirurgický zákrok	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Lumbální epidurální podání¹⁾					
Císařský řez	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Thorakální epidurální podání¹⁾					
Chirurgický zákrok	2,5	5–15	12,5–37,5	10–15	1,5–2
	5,0	5–10	25–50	10–15	2–3
Kaudální epidurální blokáda¹⁾					
	2,5	20–30	50–75	20–30	1–2
	5,0	20–30	100–150	15–30	2–3
Blokáda velkých nervů²⁾					
(např. plexus brachialis, n. femoralis, n. ischiadicus)	5,0	10–35	50–175	15–30	4–8
Regionální blokáda					
(např. blokády malých nervů a infiltrace)	2,5	< 60	< 150	1–3	3–4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1–10	3–8

LÉČBA AKUTNÍ BOLESTI	Koncentrace mg/ml	Objem ml	Dávka mg	Nástup účinku min.	Trvání účinku hod. ⁷⁾
Lumbální epidurální podání					
Intermitentní injekce ³⁾ (např. léčba pooperační bolesti)	2,5	6–15; Minimální interval 30 minut	15–37,5; Minimální interval 30 minut	2–5	1–2
Lumbální epidurální podání					

Kontinuální infuze ⁴⁾	1,25	10–15/h	12,5–18,8/h	-	-
	2,5	5–7,5/h	12,5–18,8/h	-	-
Lumbální epidurální podání					
Kontinuální infuze, útlum porodní bolesti ⁴⁾	1,25	5–10/h	6,25–12,5/h	-	-
Thorakální epidurální podání					
Kontinuální infuze ⁴⁾	1,25	5–10/h	6,3–12,5/h	-	-
	2,5	4–7,5/h	10–18,8/h	-	-
Intraartikulární blokáda ^{6, 7)}					
(např. injekce po artroskopii kolena)	2,5	≤ 40	≤ 100 ⁵⁾	5–10	2–4 h po výplachu
Regionální blokáda					
(např. blokády malých nervů a infiltrace)	2,5	≤ 60	≤ 150	1–3	3–4

1. Včetně testovací dávky.
2. Dávku pro blokády velkých nervů je třeba upravit podle místa aplikace a stavu pacienta. Interskalenická a supraklavikulární blokády brachiálního plexu mohou být spojeny s vyšším výskytem závažných nežádoucích účinků bez ohledu na použité lokální anestetikum, viz také bod 4.4 .
3. Do celkové maximální dávky ≤ 400 mg/24 h.
4. Tento roztok je často používán při epidurální anestezii v kombinaci s vhodným opioidem. Celková maximální dávka nesmí překročit ≤ 400 mg/24 h.
5. Pokud je bupivakain používán u téhož pacienta i při jiných technikách, nesmí celková dávka překročit 150 mg.
6. Existují peregistrační hlášení projevů chondrolýzy u pacientů, kterým byla pooperačně podávána intraartikulární infuze lokálních anestetik. Bupivakain není schválen v této indikaci (viz také bod 4.4).
7. Bupivakain bez adrenalinu.

Obecně platí, že chirurgická anestezie (např. epidurální podání) vyžaduje vyšší koncentraci a dávku anestetika. Pokud je požadována méně intenzivní nervová blokáda (např. útlum porodní bolesti), používají se nižší koncentrace anestetika. Objem podaného anestetika má vliv na rozsah anestezie.

Před podáním hlavní dávky je vhodné znovu provést aspiraci, aby se zabránilo intravaskulární aplikaci, a dávku aplikovat pomalu rychlostí 25–50 mg/min nebo v postupně se zvyšujících dávkách za stálého sledování vitálních funkcí a za udržování slovního kontaktu s pacientem. Neúmyslná intravaskulární injekce může mít za následek dočasné zvýšení srdeční frekvence a náhodná intratekální injekce může mít za následek příznaky spinální blokády. Objeví-li se toxické příznaky, je nutné podávání okamžitě přerušit (viz bod 4.8).

Současné poznatky ukazují, že 400 mg bupivakainu aplikovaného v průběhu 24 hodin představuje dobře tolerovanou dávku u dospělého člověka s průměrnou tělesnou hmotností.

Pediatrická populace ve věku od 1 do 12 let:

Regionální anestezii u dětí má provádět kvalifikovaný lékař obeznámený s touto populací pacientů i se samotnou technikou jednotlivých postupů.

Dávky uvedené v tabulce je třeba považovat za doporučené pro použití v pediatrii. Existují však individuální rozdíly. U dětí s velkou tělesnou hmotností je často třeba postupně snižovat dávku a vycházet přitom z ideální tělesné hmotnosti. Při posuzování faktorů ovlivňujících techniky specifických blokády a potřeb jednotlivých pacientů je třeba vycházet ze standardních učebních textů.

Má být použita nejnižší potřebná dávka potřebná pro adekvátní analgezii.

Tabulka 2 Doporučené dávkování pro děti ve věku od 1 do 12 let

	Koncentrace mg/ml	Objem ml/kg	Dávka mg/kg	Nástup účinku min.	Trvání účinku hod.
LÉČBA AKUTNÍ BOLESTI (peri- a postoperativní)					
Kaudální epidurální podání	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Lumbální epidurální podání	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Thorakální epidurální podání ^{a)}	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Regionální blokáda (např. blokády malých nervů a infiltrace)	2,5		0,5–2,0		
	5,0		0,5–2,0		
Periferní nervové blokády (např. ilioingvinální-iliohypogastrická)	2,5		0,5–2,0	^{b)}	
	5,0		0,5–2,0	^{b)}	

^{a)} Thorakální epidurální blokáda má být realizována postupnými dávkami, až je dosaženo žádoucí hloubky anestezie

^{b)} Nástup a trvání periferní nervové blokády závisí na typu blokády a na podané dávce.

Dávku potřebnou pro děti je nutné vypočítat podle tělesné hmotnosti až do dávky 2 mg/kg.

Před podáním hlavní dávky a v průběhu podávání hlavní dávky je třeba opakovaně provádět aspiraci, aby se předešlo intravaskulární aplikaci. Dávku je třeba podávat pomalu v postupných dávkách, zvláště při podání anestetika lumbálním a thorakálním epidurálním přístupem, a neustále pečlivě sledovat vitální funkce pacienta.

U dětí starších než 2 roky byla provedena peritonzilární infiltrace bupivakainem o koncentraci 2,5 mg/ml v dávce 7,5–12,5 mg na tonzilu.

Ilioingvinální-iliohypogastrické blokády byly provedeny u dětí od 1 roku bupivakainem o koncentraci 2,5 mg/ml v dávce 0,1–0,5 ml/kg, ekvivalent 0,25–1,25 mg/kg. Dětem od 5 let byl podáván bupivakain o koncentraci 5 mg/ml v dávce 1,25–2 mg/kg.

K blokádám penisu byl používán bupivakain o koncentraci 5 mg/ml v celkové dávce 0,2–0,5 ml/kg, ekvivalentní 1–2,5 mg/kg.

Bezpečnost a účinnost přípravku Bupivacaine Noridem v kombinaci s adrenalinem nebo bez adrenalinu u dětí do 1 roku nebyla stanovena. Jsou dostupné pouze omezené údaje.

Bezpečnost a účinnost intermitentních bolusových injekcí nebo podávání kontinuální infuze epidurálním přístupem nebyla stanovena. Jsou dostupné pouze omezené údaje.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na lokální anestetika amidového typu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- intravenózní regionální anestezie (Bierova blokáda);
- porodnická paracervikální blokáda.

Epidurální anestezie, bez ohledu na použité lokální anestetikum, má své vlastní kontraindikace, které zahrnují:

- aktivní onemocnění centrálního nervového systému, jako je meningitida, poliomyelitida, intrakraniální hemoragie, subakutní kombinovaná degenerace míchy a mozku v důsledku perniciozní anémie, otrava krve (septikemie), nedávné poranění páteře a nádor páteře;

- tuberkulózu páteře;
- pyogenní infekce kůže v místě nebo v blízkosti místa lumbální punkce;
- kardiogenní nebo hypovolemický šok;
- poruchy koagulace nebo pokračující antikoagulační léčbu.

Injekční roztoky bupivakain-hydrochloridu jsou kontraindikovány při aplikaci do zanícených nebo infikovaných oblastí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly hlášeny případy srdeční zástavy během podávání bupivakainu v průběhu epidurální anestezie či při blokadě periferních nervů, kdy resuscitace těchto pacientů byla obtížná a vyžadovala delší dobu, než pacient zareagoval. V některých případech byla resuscitace prakticky nemožná i při správné a adekvátní intervenci.

Podobně jako všechna lokální anestetika může i bupivakain vyvolat centrální nervové a kardiovaskulární projevy akutní toxicity, pokud je podáván při lokální anestezii tak, že je dosaženo vysokých plazmatických koncentrací anestetika, např. při nezamýšlené intravaskulární aplikaci nebo při aplikaci v místech s bohatou vaskularizací. V důsledku vysokých plazmatických koncentrací bupivakainu byly hlášeny komorové arytmie, komorové fibrilace, náhlý kardiovaskulární kolaps a smrt.

Lokální nebo celková anestezie musí být vždy prováděny na pracovištích, kde je možné provést adekvátní resuscitaci. Je nutné dodržovat opatření, aby se zabránilo intravaskulární injekci (viz bod 4.2).

Stejně tak má být zajištěn pro účely resuscitace přístup do cévního řečiště ještě před zahájením anestezie, kde se plánuje zavedení nervové blokády. Lékař musí být obeznámen s postupy diagnostiky a léčby projevů nežádoucích účinků, systémové toxicity a jiných komplikací (viz body 4.9 a 4.8).

Blokády velkých nervů mohou být spojeny s potřebou aplikovat velké objemy lokálního anestetika v místech s bohatou vaskularizací, často to vede k uzavěru velkých cév, což způsobuje vyšší riziko intravaskulární injekce a/nebo systémové absorpce. To může mít za následek vysoké plazmatické koncentrace přípravku.

Předávkování nebo náhodná intravenózní injekce mohou vyvolat toxické reakce.

Injekce opakovaných dávek bupivakainu může způsobit významné zvýšení jeho hladin v krvi, k němuž dochází po každé opakované aplikaci v důsledku pomalé akumulace látky. Tolerance se mění v závislosti na stavu pacienta.

Regionální anestezie je obecně považována za optimální anestetický přístup, nicméně některé skupiny pacientů vyžadují zvláštní pozornost, aby se snížilo riziko závažných nežádoucích účinků. Mezi tyto pacienty patří:

- Starší pacienti a pacienti v celkově špatném zdravotním stavu, kterým musejí být podány redukováné dávky úměrné jejich fyzickému stavu.
- Pacienti s částečnou nebo kompletní blokadou srdečního převodního systému, protože lokální anestetika mohou zpomalovat srdeční vedení.
- Bupivakain-hydrochlorid má být podáván s opatrností pacientům s epilepsií, pacientům s pokročilým onemocněním jater a se závažnou ledvinovou dysfunkcí.
- Pacientky v pokročilém stadiu těhotenství.

Pacienti léčení antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) mají být pečlivě sledováni a má jim být monitorováno EKG, neboť kardiální účinky obou skupin léčiv jsou aditivní.

U pacientů s alergií na esterová lokální anestetika (prokain, tetrakain, benzokain atd.) nebyla prokázána zkřížená senzitivita vůči anestetikům amidového typu, jako je například bupivakain.

- Některé techniky lokální anestezie mohou být spojeny s výskytem závažných nežádoucích účinků bez ohledu na použité anestetikum.
- Lokální anestetika mají být používána s opatrností při epidurální anestezii u pacientů s poškozením kardiovaskulárních funkcí, protože tito pacienti mohou být méně schopni kompenzovat funkční změny spojené s prodlouženým AV převodem způsobeným těmito léky.
- Fyziologické účinky vytvořené centrální nervovou blokádou jsou výraznější v přítomnosti hypotenze. U pacientů s hypovolemií se v důsledku jakékoli příčiny může náhle rozvinout závažná hypotenze během epidurální anestezie. Je třeba se vyhnout epidurální anestezii, nebo ji používat s opatrností u pacientů s neléčenou hypovolemií nebo výrazně zhoršeným žilním návratem.
- Retrobulbární injekce lokálního anestetika mohou vzácně dosáhnout kraniálního subarachnoidálního prostoru a způsobit dočasnou slepotu, kardiovaskulární kolaps, apnoe, epileptický záchvat (křeče) apod.
- Retrobulbární a peribulbární injekce lokálního anestetika může vést k malému riziku trvalé dysfunkce očních svalů. Primární příčinou je traumatické a/nebo lokální toxické poškození svalů a/nebo nervů. Závažnost tkáňové reakce je závislá na stupni traumatického poškození, koncentraci lokálního anestetika a trvání expozice. Z tohoto důvodu má být použita nejnižší účinná koncentrace a dávka lokálního anestetika.
- Vazokonstrikční látky mohou tkáňovou reakci dále zhoršovat, a proto se mají používat jen tehdy, pokud jsou indikovány.
- Malé dávky lokálních anestetik aplikované do hlavy a krku, včetně retrobulbární a zubní blokády a blokády ganglion stellatum, mohou způsobovat systémovou toxicitu v důsledku intraarteriální injekce.
- Injekce epinefrinu (adrenalinu) společně s bupivakainem do oblasti koncových tepen (např. penilní blok, Oberstova blokáda) může způsobit ischemickou nekrózu tkání.
- Existují peregistrační hlášení projevů chondrolýzy u pacientů, kterým byla pooperačně podávána intraartikulárně kontinuální infuze lokálních anestetik. Většina hlášených případů chondrolýzy se týkala ramenního kloubu. Vzhledem k mnoha faktorům, které mohly přispět k tomuto projevu, a vzhledem k nekonzistenci vědecké literatury týkající se mechanismu tohoto účinku, nelze potvrdit kauzální vztah. Intraartikulární kontinuální infuze není schválenou indikací přípravku Bupivacaine Noridem.
- Epidurální anestezie lokálním anestetikem může vyvolat hypotenzi a bradykardii, které je třeba předvídat a přijmout vhodná opatření. Pokud se hypotenze rozvíjí, má být okamžitě opakovaně podle potřeby léčena intravenózním podáváním sympatomimetika. Závažná hypotenze může vyplývat z hypovolemie v důsledku krvácení nebo dehydratace nebo aortokavální okluze u pacientů s masivním ascitem, velkými břišními nádory nebo u žen v pokročilém stadiu těhotenství. Uvedené hypotenzi je třeba se vyhnout u pacientů se srdeční dekompenzací.
- U pacientů s hypovolemií v důsledku jakékoli příčiny se může během epidurální anestezie náhle rozvinout závažná hypotenze.
- Epidurální anestezie může způsobit paralýzu interkostálních nervů a pacienti s pleurálními výpotky mohou trpět dýchacími potížemi. Septikemie může zvýšit riziko vzniku intraspinalního abscesu v pooperačním období.
- Pokud je bupivakain podáván jako intraartikulární injekce, je třeba postupovat velmi opatrně, lze-li předpokládat čerstvé intraartikulární trauma, resp. obnažení větších kloubních ploch chirurgickým zákrokem, což může urychlit absorpci a vést k vzestupu plazmatických koncentrací anestetika.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bupivacaine Noridem u dětí do 1 roku nebyla stanovena. Existují pouze omezené údaje.

Použití bupivakainu k intraartikulární blokáde u dětí od 1 roku do 12 let nebylo dokumentováno.

Použití bupivakainu k blokáde velkých nervů u dětí od 1 roku do 12 let nebylo dokumentováno.

Epidurální anestezie u dětí má být realizována postupnými dávkami odpovídajícími věku a tělesné hmotnosti, neboť zejména epidurální anestezie thorakálním přístupem může vést k závažné hypotenzii a poruše dýchání.

5 ml ampulky:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

10 ml a 20 ml ampulky:

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,31 mg sodíku v 1 ml, což odpovídá 0,17 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání přípravku Bupivacaine Noridem a jiných lokálních anestetik či látek strukturně podobných lokálním anestetikům amidového typu, např. některých antiarytmik, jako jsou lidokain a mexiletin, musí být vedeno s opatrností z důvodu systémových toxických účinků, které jsou v tomto případě aditivní.

Specifické interakční studie s bupivakainem a antiarytmiky třídy III, např. s amiodaronem, nebyly provedeny, ale zvýšená pozornost je v tomto případě namístě (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých. Interakce v pediatrické populaci nejsou známy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití bupivakainu u těhotných žen nejsou k dispozici nebo jsou pouze omezené (méně než 300 ukončených těhotenství). Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto mají být injekce bupivakainu podávány v těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod.

Nežádoucí účinky jako fetální bradykardie, acidóza a útlum centrální nervové soustavy, které jsou způsobeny lokálními anestetiky, se zdají být pro plod nejvíce patrné při paracervikální anestezii. Takové nežádoucí účinky mohou být způsobeny vysokými koncentracemi anestetika v plodu (viz bod 4.4).

Kojení

Bupivakain se vylučuje do mateřského mléka v malém množství a je perorálně špatně absorbován, takže se nepředpokládají žádné nežádoucí účinky u kojených dětí. Proto je možné kojit po anestezii bupivakainem. Na základě nejnovějších údajů z literatury mohou matky s novorozenci narozenými v termínu nebo staršími kojenci obecně pokračovat v kojení, jakmile jsou vzhůru, stabilní a s plnou pozorností. Je však třeba věnovat pozornost předčasně narozeným dětem a dětem s rizikem apnoe, hypotonie a hypotenze, které by mohly být citlivější na malé množství bupivakainu. Proto je třeba je pečlivě sledovat, zejména během prvních 24 hodin po aplikaci bupivakainu matce.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje o účinku bupivakain-hydrochloridu na fertilitu člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Bupivacaine Noridem má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vedle přímého účinku mohou mít lokální anestetika velmi mírný vliv na duševní funkce a koordinaci i při absenci zjevné toxicity na CNS a může dojít k dočasnému zhoršení lokomoce a bdělosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Náhodné subarachnoidální injekce mohou vést k velmi vysoké spinální anestezii s případnou apnoe a závažnou hypotenzí.

Profil nežádoucích účinků bupivakainu je podobný jako u jiných dlouhodobě účinných lokálních anestetik. Nežádoucí účinky přípravku lze přitom těžko odlišit od fyziologických projevů nervové blokády (např. pokles krevního tlaku, bradykardie), přímých vlivů (např. traumatizace nervu) nebo nepřímých projevů (např. epidurální absces) způsobených injekční jehlou.

Neurologické poškození je vzácnou, nicméně dobře známou komplikací regionální, zvláště epidurální a spinální anestezie. To může být způsobeno několika příčinami, např. přímým poraněním míchy nebo míšních nervů, syndromem přední spinální arterie, injekcí dráždivé látky nebo injekcí nesterilního roztoku. Následkem toho může být v lokalizovaných oblastech parestezie nebo anestezie, svalová slabost, ztráta kontroly sfinkteru a paraplegie. Ojedinelé se jedná o trvalé následky.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které se vyskytly buď během klinických hodnocení, nebo byly spontánně hlášeny, jsou uvedeny v tabulce níže, rozdělené podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Jejich frekvence je definována za použití následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo neznámá frekvence (není možné odhadnout z dostupných dat).

Tabulka 3

Tabulka nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Alergické reakce, anafylaktická reakce/šok (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	Parastezie, závratě
	Méně časté	Známky a příznaky toxického poškození CNS (konvulze, cirkumorální parestezie, necitlivost jazyka, hyperakuze, poruchy vidění, ztráta vědomí, třes, točení hlavy, tinitus, dysartrie, záškuby svalů)
	Vzácné	Neuropatie, poranění periferních nervů, arachnoiditida, paréza a paraplegie
Poruchy oka	Vzácné	Diplopie
Srdeční poruchy	Časté	Bradykardie (viz bod 4.4)
	Vzácné	Srdeční zástava (viz bod 4.4), srdeční arytmie
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze (viz bod 4.4)
	Časté	Hypertenze (viz bod 4.5)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Útlum dechu
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea

	Časté	Zvracení
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Retence moči

Jaterní dysfunkce s reverzibilním zvyšováním sérových hodnot ALT, AST, alkalické fosfatázy a bilirubinu byla pozorována po opakovaných injekcích nebo dlouhodobých infuzích bupivakainu. Pokud se objeví známky jaterní dysfunkce během léčby bupivakainem, má být léčba ukončena

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětí jsou podobné jako u dospělých, avšak u dětí je někdy obtížné zjistit časné projevy toxicity v případech, že regionální blokáda je prováděna v celkové anestezii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Česká republika
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Při náhodné intravaskulární aplikaci lokálních anestetik jsou systémové toxické projevy zřejmé v průběhu několika sekund až minut. Při předávkování je v závislosti na místě aplikace dosaženo maximálních plazmatických koncentrací asi v průběhu 15–60 minut od podání a projevy systémové toxicity nastupují tedy později.

Akutní systémová toxicita

Projevy systémové toxicity zahrnují symptomatologii centrálního nervového systému a systému kardiovaskulárního. Tyto reakce jsou způsobeny vysokými koncentracemi lokálního anestetika v krvi, kterých může být dosaženo po náhodné intravaskulární aplikaci, po předávkování nebo po výjimečně rychlé absorpci ze silně vaskularizované oblasti (viz bod 4.4). Centrální projevy jsou společné pro všechna lokální anestetika amidového typu, zatímco kardiální projevy jsou více závislé na typu přípravku, kvalitativně i kvantitativně.

K projevům toxicity vyvolaným účinkem anestetika **na centrální nervový systém** patří známky a příznaky s odstupňovanou závažností. Prvními symptomy jsou obvykle lehké točení hlavy, cirkumorální parestézie, necitlivost jazyka, hyperakuze, tinitus a poruchy zraku. Závažnější symptomy, které předcházejí nástupu generalizovaných křečí, zahrnují dysartrii, svalový třes a svalové záškuby. Tyto známky nesmějí být chybně považovány za neurotické projevy. Obvykle následuje závažná porucha vědomí provázená záchvatem tonicko-klonických křečí v trvání několika sekund až minut. V průběhu křečí se rychle vyvíjí hypoxie a hyperkapnie jako výsledek zvýšené svalové aktivity a zhoršené plicní ventilace. V těžkých případech se objevuje apnoe. Rozvíjí se acidóza, hyperkalemie a hypoxie, které zvyšují a rozšiřují toxický účinek lokálního anestetika.

K obnovení vitálních funkcí však může dojít rychle, což je výsledkem rychlé redistribuce přípravku z centrálního nervového systému, následné metabolizace a vylučování. Pokud nebyly aplikovány vysoké dávky lokálního anestetika, zotavení může být rychlé.

Kardiovaskulární projevy systémové toxicity lze pozorovat v těžkých případech a obvykle jim předcházejí příznaky toxicity CNS. U pacientů utlumených sedativy nebo při současné aplikaci

celkových anestetik mohou prodromální centrální příznaky toxicity chybět. Výsledkem vysokých systémových koncentrací lokálního anestetika je hypotenze, bradykardie, arytmie a někdy i srdeční zástava. Vzácně došlo k srdeční zástavě při vysokých koncentracích lokálního anestetika i bez předchozích centrálních projevů systémové toxicity.

U dětí může být těžké zjistit časné projevy toxicity v případech, že regionální blokáda je prováděna v celkové anestezii.

Léčba akutní toxicity

V případě akutních toxických projevů je nutné okamžitě přerušit aplikaci lokálního anestetika.

Léčba pacienta se systémovou toxicitou zahrnuje odstranění křečí a zajištění dostatečné ventilace s kyslíkem, pokud je to nutné, asistovanou nebo řízenou ventilací. Objeví-li se křeče, musejí být co nejrychleji léčeny intravenózní injekcí antikonvulziva. Prodloužené trvání křečí může ohrozit ventilaci a oxygenaci pacienta. Pokud tomu tak je, injekce myorelaxancia usnadní ventilaci a oxygenace může být řízena. V takových situacích je nutno zvážit endotracheální intubaci.

Poté, co byly křeče zastaveny a byla zajištěna dostatečná ventilace plic, není obvykle nutná žádná jiná léčba. Pokud je přítomna hypotenze, je vhodná léčba vazopresory, přednostně s inotropní aktivitou, např. efedrinem, který se podává intravenózně.

Pokud hrozí zástava oběhu, musí být zahájena okamžitá kardiopulmonální resuscitace. Optimální oxygenace a ventilace a oběhová podpora, stejně jako léčba acidózy jsou životně důležité.

Pokud se vyskytuje kardiiovaskulární deprese (hypotenze, bradykardie) má být brána v úvahu vhodná léčba intravenózními roztoky, vazopresorickými, inotropními léky a/nebo podání emulze lipidů. U dětí mají být dávky úměrné věku a tělesné hmotnosti.

Srdeční zástava v důsledku účinku bupivakainu může být odolná vůči elektrické defibrilaci a resuscitace musí pokračovat energicky po delší dobu.

Vysoký stupeň blokády nebo totální spinální blokáda způsobující respirační paralýzu a hypotenzi během epidurální anestezie mají být léčeny zabezpečením a udržením průchodnosti dýchacích cest a dodáváním kyslíku asistovanou nebo řízenou ventilací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetika lokální; amidy. ATC klasifikace: N01BB01.

Mechanismus účinku s farmakodynamické účinky

Bupivakain-hydrochlorid je dlouhodobě účinné lokální anestetikum amidového typu s anestetickým i analgetickým účinkem. Ve vysokých dávkách vyvolává chirurgickou anestezii, v nižších dávkách senzorickou blokádu (analgezií) s méně vyznačenou motorickou blokádou.

Nástup a trvání lokálně anestetického účinku bupivakainu závisí na dávce a místě aplikace.

Bupivakain, podobně jako jiná lokální anestetika, vyvolává reverzibilní blokádu propagace impulzů podél nervového vlákna tím, že vazbou na sodíkové kanály brání influxu sodíkových iontů přes membránu nervového vlákna. Sodíkové kanály nervových membrán jsou považovány za receptory pro molekuly lokálního anestetika.

Podobný účinek vykazují lokální anestetika i na jiných excitabilních membránách, např. v mozku a myokardu. Pokud je rychle dosaženo vysokých plazmatických koncentrací, objevují se známky toxicity, především centrálního nervového a kardiovaskulárního systému.

Projevy toxicity CNS (viz 4.8) zpravidla předcházejí projevům kardiovaskulárním, protože se objevují při nižších plazmatických koncentracích anestetika. Přímý vliv lokálních anestetik na srdce zahrnuje negativně dromotropní a negativně inotropní účinek a eventuálně srdeční zástavu.

Nepřímé kardiovaskulární účinky (hypotenze a bradykardie) se mohou objevit po epidurální aplikaci a závisejí na rozsahu současné blokády sympatiku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rychlost absorpce bupivakainu závisí na podané dávce, cestě podání a vaskularizaci místa aplikace. Po aplikaci do interkostálního prostoru je dosaženo nejvyšší plazmatické koncentrace (4 mg/l po dávce 400 mg) v závislosti na rychlé absorpci, zatímco subkutánní injekce do břicha vede k nejnižším plazmatickým koncentracím. U dětí dochází k rychlé absorpci vedoucí k dosažení vysoké plazmatické koncentrace u kaudální blokády (1–1,5 mg/l po dávce 3 mg/kg).

Bupivakain vykazuje úplnou absorpci bifázického charakteru z epidurálního prostoru s poločasem absorpce 7 minut, resp. 6 hodin. Pomalejší fáze absorpce je limitujícím faktorem pro eliminaci bupivakainu. Zdánlivý eliminační poločas po epidurální aplikaci je delší než po intravenózní aplikaci.

Distribuce a eliminace

Bupivakain má hodnotu celkové plazmatické clearance 0,58 l/min, hodnotu distribučního objemu v ustáleném stavu 73 l, terminální poločas 2,7 hod. a střední hepatální extrakční poměr 0,40. Poločas během eliminace je u novorozenců až o 8 hodin delší než u dospělých. Poločas u dětí starších než 3 měsíce odpovídá poločasu u dospělých.

V plazmě je z 96 % vázán, a to především na alfa-1-kyselý glykoprotein. Clearance bupivakainu je téměř úplně zprostředkována jaterním metabolismem a závisí spíše na vlastní aktivitě jaterních enzymů než na jaterní perfuzi.

Farmakokinetika bupivakainu u dětí je podobná farmakokinetice u dospělých.

Vzestup celkové plazmatické koncentrace byl pozorován po velkém chirurgickém zákroku. Je to důsledek zvýšení koncentrace alfa-1-kyselého glykoproteinu v plazmě po operaci. Podíl farmakologicky aktivní volné frakce léčiva je podobný před operací i po operaci. To vysvětluje, proč mohou být plazmatické koncentrace přesahující toxické koncentrace dobře tolerovány.

Bupivakain snadno přechází přes placentární bariéru a brzy je dosaženo rovnovážné koncentrace volné frakce. Stupeň vazby na plazmatické proteiny u plodu je menší než u matky, což má za následek celkově nižší plazmatické koncentrace na straně plodu.

Bupivakain je intenzivně metabolizován v játrech, především hydroxylací aromatického kruhu na 4-hydroxybupivakain a N-dealkylací na pipekolylylidin (PPX). Obě reakce jsou zprostředkovány izoenzymy 3A4 cytochromu P 450.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Data z předklinických studií zaměřených na farmakologickou bezpečnost, akutní a chronickou toxicitu bupivakainu neukazují na žádné jiné účinky, než jsou ty, které byly již hlášeny a v tomto dokumentu jinde zmíněny.

Mutagenní a kancerogenní potenciál bupivakainu nebyl stanoven. Bupivakain prochází placentou. Ve studiích reprodukční toxicity byly pozorovány snížení přežití mláďat potkanů a embryoletalita u králíků při podávání dávek bupivakainu, které byly pěti- nebo devítinásobky maximální doporučené denní dávky u člověka. Studie u opic makak rhesus ukázaly změněné postnatální chování po expozici bupivakainu při narození.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Po prvním otevření musí být přípravek použit okamžitě.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita po otevření a naředění před použitím byla prokázána na dobu 7 dní při teplotě 25 ± 2 °C a na dobu 24 hodin při teplotě 2–8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C, pokud otevření/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem nebo mrazem.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z polypropylenu o objemu 5 ml, 10 ml nebo 20 ml umístěné v krabičkách.
Velikost balení: 5, 10 a 50 ampulek.

Ampulky z polypropylenu o objemu 5 ml, 10 ml nebo 20 ml umístěné jednotlivě v blistru z polypropylenu. Blistry jsou umístěny v krabičkách.
Velikost balení: 5, 10 a 50 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití.
Musí být použity pouze čiré roztoky bez částic. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.
Přípravek Bupivacaine Noridem nesmí být uchováván v kontaktu s kovy, jako jsou jehly a stříkačky s kovovými částmi, které mohou přijít do styku s roztokem. Mohou se vysrážet kovové ionty a způsobit otok v oblasti aplikace.

Způsob přípravy koncentrace 1,25 mg/ml:

Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injekční roztok:

- Natáhněte 250 ml rozpouštědla z 500ml ne-PVC vaku/lahve a přidejte 250 ml přípravku Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injekční roztok do 500ml ne-PVC vaku/lahve tak, aby byla výsledná koncentrace 1,25 mg/ml.
- Vak/lahev lehce protřepejte kvůli stejnoměrnosti.

Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekční roztok:

- Natáhněte 125 ml rozpouštědla z 500ml ne-PVC vaku/lahve a přidejte 125 ml přípravku Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekční roztok do 500ml ne-PVC vaku/lahve tak, aby byla výsledná koncentrace 1,25 mg/ml.
- Vak/lahev lehce protřepejte kvůli stejnoměrnosti.

Způsob přípravy koncentrace 2,5 mg/ml:

Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekční roztok:

- Natáhněte 250 ml rozpouštědla z 500ml ne-PVC vaku/lahve a přidejte 250 ml přípravku Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekční roztok do 500ml ne-PVC vaku/lahve tak, aby byla výsledná koncentrace 2,5 mg/ml.
- Vak/lahev lehce protřepejte kvůli stejnoměrnosti.

Přípravek Bupivacaine Noridem je kompatibilní při mísení s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) a Ringer-laktátovým roztokem. Nicméně tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

2,5 mg/ml: 01/497/19-C

5 mg/ml: 01/498/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 6. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 6. 2022