

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Marcaine-Adrenaline 0,5%, (5 mg + 0,005 mg)/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 mg chlorowodoru bupiwakainy (*Bupivacaini hydrochloridum*) oraz winian adrenaliny w ilości odpowiadającej 5 µg adrenaliny (*Epinephrinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Marcaine-Adrenaline 0,5% można stosować w następujących wskazaniach, szczególnie jeśli wymagany jest długi czas trwania znieczulenia:

- znieczulenie nasiękowe,
- znieczulenie nerwów obwodowych,
- znieczulenie zewnątrzoponowe.

Produkt Marcaine-Adrenaline 0,5% jest szczególnie zalecany w leczeniu bólu (np. podczas porodu), gdyż po jego zastosowaniu blokada czuciowa jest silniejsza niż blokada ruchowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie nadtwardówkowe lub okołonерwowe.

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

W poniższej tabeli znajdują się zalecenia dotyczące dawkowania produktu w najczęściej stosowanych technikach znieczulenia. Dawka indywidualna powinna być wyliczona z uwzględnieniem doświadczenia lekarza oraz stanu ogólnego pacjenta.

W przypadku stosowania przedłużonego znieczulenia poprzez wykorzystanie techniki znieczulenia ciągłego lub powtarzanych dawek należy rozważyć możliwość osiągnięcia toksycznego stężenia w osoczu lub wystąpienia miejscowego uszkodzenia nerwów.

Zalecane dawkowanie

	Stężenie mg/ml	Objętość ml	Dawka mg	Początek działania minuty	Czas działania godziny
Znieczulenie do zabiegu chirurgicznego					
Zewnątrzoponowe lędźwiowe do zabiegu chirurgicznego ¹⁾	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Zewnątrzoponowe lędźwiowe					

do cięcia cesarskiego ¹⁾	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Zewnątrzoponowe piersiowe do zabiegu chirurgicznego ¹⁾	2,5 5,0	5-15 5-10	12,5-37,5 25-50	10-15 10-15	1,5-2 2-3
Zewnątrzoponowe krzyżowe ¹⁾	2,5 5,0	20-30 20-30	50-75 100-150	20-30 15-30	1-2 2-3
Blokada nerwów obwodowych ²⁾ (splot barkowy, udowy, kulszowy)	5,0	10-35	50-200	15-30	4-8
Znieczulenie nasiękowe, blokady małych nerwów	2,5 5,0	<60 ≤30	<150 ≤150	1-3 1-10	3-4 3-8
Leczenie ostrego bólu					
Zewnątrzoponowe lędźwiowe					
Dawka pojedyncza ³⁾ (np. znieczulenie w okresie pooperacyjnym)	2,5	6-15 najmniejszy odstęp pomiędzy dawkami to 30 minut	15-37,5 najmniejszy odstęp pomiędzy dawkami to 30 minut	2-5	1-2
Znieczulenie ciągłe ⁴⁾	1,25 2,5	10-15/ godzinę 5-7,5/ godzinę	12,5-18,8/ godzinę 12,5-18,8/ godzinę		
Znieczulenie ciągłe podczas porodu ⁴⁾	1,25	5-10/ godzinę	6,25-12,5/ godzinę		
Zewnątrzoponowe piersiowe Znieczulenie ciągłe	1,25 2,5	5-10/ godzinę 4-7,5/ godzinę	6,3-12,5/ godzinę 10-18,8/ godzinę		
Znieczulenie dostawowe ³⁾ (np. znieczulenie do artroskopii kolana)	2,5	≤40	≤100	5-10	2-4 godziny od odstawienia
Znieczulenie nasiękowe, blokady małych nerwów	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

¹⁾ Dawka uwzględnia dawkę próbną.

²⁾ W przypadku znieczulenia dużych nerwów dawkę należy dostosować w zależności od miejsca podania i stanu ogólnego pacjenta. Znieczulenie nerwów międzyżebrowych i splotu barkowego z dostępu nadobojczykowego wiąże się ze zwiększoną częstością ciężkich działań niepożądanych, niezależnie od użytego do znieczulenia lokalnego anestetyku. (patrz punkt 4.4).

³⁾ Dawka całkowita ≤400 mg/24 godziny.

⁴⁾ Roztwór ten jest często stosowany w znieczuleniu zewnątrzoponowym do leczenia bólu w połączeniu z lekiem opioidowym. Dawka całkowita ≤ 400 mg/24 godziny.

⁵⁾ Jeżeli jednocześnie u pacjenta jest stosowana bupiwakaina w innych technikach znieczulenia całkowita podana dawka bupiwakainy nie powinna przekraczać 150 mg.

Wymienione w tabeli dawki uważa się za wystarczające do wystąpienia znieczulenia u dorosłego pacjenta. Początek działania i czas działania może być różny u poszczególnych pacjentów. Wartości podane w tabeli to zazwyczaj wymagany zakres dawek. Należy uwzględnić różne czynniki mogące wpływać na poszczególne techniki znieczulenia oraz indywidualne wymagania pacjenta. Czas działania w porównaniu do podanego w tabeli może być dłuższy ze względu na zawartość adrenaliny w produkcie. Stosując duże dawki produktu należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia ogólnoustrojowego działania adrenaliny.

Należy unikać niepotrzebnego stosowania dużych dawek lokalnych anestetyków. W celu uzyskania całkowitej blokady wszystkich włókien nerwowych w dużych nerwach konieczne są większe stężenia leku. Do uzyskania całkowitej blokady mniejszych nerwów lub znieczulenia o mniejszej sile (np. zniesienie bólu porodowego) wskazane jest zastosowanie mniejszych stężeń. Objętość podanego leku decyduje o wielkości obszaru znieczulenia.

Zaleca się uważną aspirację przed i podczas podawania leku w celu uniknięcia podania donaczyniowego. Dawkę główną należy wstrzykiwać powoli, z szybkością 25 do 50 mg/min lub podawać lek w dawkach podzielonych. Jednocześnie należy uważnie kontrolować czynności fizjologiczne i utrzymywać kontakt słowny z pacjentem. Przed podaniem leku do przestrzeni zewnątrzoponowej, zaleca się zastosowanie dawki próbnej 3 do 5 ml roztworu bupiwakainy z adrenaliną. Niezamierzone podanie donaczyniowe leku można rozpoznać na podstawie przemieszczającego przyspieszenia czynności serca, a niezamierzone podanie do przestrzeni podpajęczynówkowej po wystąpieniu objawów blokady nerwowej. W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać podawanie leku.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że dawka dobową 400 mg jest dobrze tolerowana przez przeciętne dorosłego.

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Zalecane dawkowanie

	Stężenie mg/ml	Objętość ml	Dawka mg	Początek działania minuty	Czas działania godziny
Leczenie ostrego bólu (w okresie około i pooperacyjnym)					
Zewnątrzoponowe krzyżowe	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Zewnątrzoponowe lędźwiowe	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Zewnątrzoponowe piersiowe	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

Wymienione w tabeli dawki uważa się za zalecane do stosowania u dzieci. Indywidualni pacjenci mogą wymagać innych dawek. U dzieci z dużą masą ciała często konieczne jest zmniejszenie dawki. Dawkę należy ustalić w oparciu o prawidłową masę ciała. Należy uwzględnić różne czynniki mogące wpływać na poszczególne techniki znieczulenia oraz indywidualne wymagania pacjenta.

Zalecana dawka u dzieci to 2 mg/kg masy ciała.

4.3 Przeciwwskazania

Roztwór bupiwakainy jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na leki miejscowo znieczulające z grupy amidów lub inne składniki produktu.

Nie należy stosować bupiwakainy w odcinkowym znieczuleniu dożylnym (blokada Bier'a). Roztwory zawierające adrenalinę są przeciwwskazane u pacjentów z nadczynnością tarczycy i (lub) ciężkimi chorobami serca, szczególnie jeżeli jednym z występujących objawów jest tachykardia.

Przeciwwskazane jest wykonywanie znieczulenia roztworami zawierającymi adrenalinę w obszarach o złym ukrwieniu lub zaopatrywanych przez tętnice końcowe np. znieczulenie palców, nosa, ucha zewnętrznego lub prącia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zanotowano przypadki zatrzymania akcji serca i śmierci podczas stosowania bupiwakainy do znieczulenia zewnątrzoponowego lub obwodowej blokady nerwów. W niektórych przypadkach powrót wydolnego hemodynamicznego rytmu serca następował po długo trwającym postępowaniu resuscytacyjnym. Opisywano również przypadki nieskutecznej resuscytacji, mimo prawidłowego sposobu jej wykonania.

Tak jak inne leki miejscowo znieczulające, bupiwakaina stosowana w znieczuleniach związanych z wystąpieniem dużych stężeń leku we krwi, może dawać objawy toksyczności ostrej ze strony układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego. Dzieje się tak, szczególnie po niezamierzonym donaczyniowym podaniu leku. W przypadku dużych stężeń ogólnoustrojowych bupiwakainy obserwowano komorowe zaburzenia rytmu, migotanie komór, nagłe zatrzymanie akcji serca i zgon.

Techniki znieczulenia regionalnego powinny być stosowane w ośrodkach zatrudniających przeszkolony personel i odpowiednio wyposażonych. Powinny być dostępne: wyposażenie i leki konieczne do monitorowania i resuscytacji pacjenta. Pacjenci powinni być w jak najlepszym stanie ogólnym i mieć zapewniony przed zabiegiem dostęp do żyły. Lekarz prowadzący znieczulenie powinien postępować tak, aby uniknąć niezamierzonego donaczyniowego podania leku, powinien być odpowiednio wyszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych i (lub) ostrych objawów toksyczności.

Do wykonania znieczulenia dużych pni nerwowych wymagane jest użycie dużych objętości leku miejscowo znieczulającego. Często obszary, w których wykonuje się ten rodzaj znieczulenia są dobrze unaczynione lub znieczulenie wykonuje się w okolicy dużych naczyń. W związku z tym zwiększa się ryzyko podania donaczyniowego leku lub wchłonięcia się dużej dawki leku do krążenia ogólnego i zwiększenia jego stężenia w osoczu.

Pacjenci w złym stanie ogólnym, wynikającym z wieku lub innych schorzeń np. ciężkiej choroby wątroby lub ciężkiej niewydolności nerek wymagają szczególnej uwagi, chociaż często u tej grupy pacjentów jest wskazane wykonanie znieczulenia regionalnego. Należy zachować szczególne środki ostrożności stosując leki miejscowo znieczulające u pacjentów z częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia w mięśniu sercowym ze względu na możliwość zahamowania przewodzenia. U pacjentów otrzymujących leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron) należy zachować szczególną ostrożność i wdrożyć monitorowanie EKG, ze względu na możliwość sumowania się wpływu tych leków na serce.

W czasie trwania znieczulenia zewnątrzoponowego może wystąpić hipotensja oraz bradykardia. Ryzyko wystąpienia tych objawów można zmniejszyć przez podanie przed znieczuleniem roztworów elektrolitów lub koloidów dożylnie lub podając leki obkurczające naczynia. W przypadku wystąpienia hipotensji należy podać dożylnie efedrynę w dawce od 5 do 10 mg. Jeśli jest to konieczne dawkę można powtórzyć. Dawka efedryny stosowana u dzieci zależy od wieku i masy ciała.

Podczas znieczulenia zewnątrzoponowego może dojść do zahamowania układu sercowo-naczyniowego, szczególnie narażeni są pacjenci z hipowolemią. Znieczulenie zewnątrzoponowe należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia.

Znieczulenia regionalne wykonywane w okolicy głowy i szyi, niezależnie od zastosowanego leku znieczulenia miejscowego, związane jest z większą częstością ciężkich działań niepożądanych. Niezamierzone dotętnicze podanie leku może powodować objawy toksyczności ze strony mózgu, nawet po podaniu małych dawek leku.

Lek podany pozagałkowo, może w bardzo rzadkich przypadkach przeniknąć do przestrzeni podpajęczynówkowej mózgu powodując czasową ślepotę, zatrzymanie czynności serca, bezdech, drgawki itp. Sytuacje te powinny być jak najszybciej rozpoznane i wdrożone odpowiednie leczenie.

W przypadku znieczulenia okołogałkowego i pozagałkowego istnieje ryzyko przetrwałej dysfunkcji mięśni oka. Jest to związane przede wszystkim z uszkodzeniem i (lub) miejscowym działaniem toksycznym na nerw i (lub) mięśnie. Ciężkość reakcji tkankowej zależy od stopnia uszkodzenia, stężenia zastosowanego leku miejscowo znieczulającego i czasu ekspozycji tkanek na lek znieczulający. Dlatego tak, jak w przypadku innych leków miejscowo znieczulających, należy stosować najmniejsze skuteczne stężenie i dawkę. Leki obkurczające naczynia i inne środki mogą nasilać to działanie, dlatego należy je stosować tylko wtedy, gdy jest to niezbędne.

Znieczulenie okołoszyjkowe może doprowadzić do bradykardii lub tachykardii u płodu, dlatego konieczne jest ścisłe monitorowanie częstości pracy serca płodu.

Należy zachować ostrożność, gdy bupiwakaina jest podawana dostawowo jeśli występuje podejrzenie niedawno przebytego urazu stawu lub staw był poddawany zabiegowi chirurgicznemu, który mógł doprowadzić do powstania rozległego naruszenia powierzchni stawowej. W tych sytuacjach bupiwakaina szybciej wchłania się z miejsca podania i osiąga większe stężenia w osoczu.

Roztwory zawierające adrenalinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkim lub nieleczonym nadciśnieniem, źle kontrolowaną nadczynnością tarczycy, chorobą wieńcową, blokiem przewodnictwa mięśnia sercowego, niewydolnością naczyń mózgowych, zaawansowaną cukrzycą i innymi schorzeniami, w których może dochodzić do pogorszenia po zastosowaniu epinefryny. Roztwory zawierające adrenalinę powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością i w ściśle odmierzonych dawkach w obszarach zaopatrywanych przez tętnice końcowe np. palce lub w obszarach o zmniejszonym ukrwieniu z innych powodów.

Roztwór produktu Marcaine-Adrenaline 0,5% zawiera pirosiarczan sodu. U osób z nadwrażliwością na pirosiarczan sodu mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym anafilaksja i zagrażający życiu lub mniej ciężki napad astmy. Częstość występowania nadwrażliwości na pirosiarczan sodu w populacji nie jest znana i najprawdopodobniej nie jest duża. Nadwrażliwość na pirosiarczany obserwuje się częściej u osób z astmą.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy zachować szczególne środki ostrożności, jeżeli bupiwakaina jest stosowana u pacjentów, u których stosowane są równocześnie inne miejscowe środki znieczulające lub leki, których budowa jest podobna do amidowych leków znieczulających np. leki przeciwaritmiczne takie, jak lidokaina lub meksyletyna. Działania toksyczne tych leków mogą się sumować. Nie prowadzono badań dotyczących interakcji bupiwakainy i leków przeciwaritmicznych klasy III np. amiodaronu, jednak zaleca się ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania.

Należy unikać podawania lub zachować szczególną ostrożność podając roztwory zawierające adrenalinę pacjentom leczonym trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiego, przedłużonego nadciśnienia. Dodatkowo jednoczesne stosowanie roztworów zawierających adrenalinę i pochodnych oksytocyny z grupy ergotaminy może powodować ciężkie, przetrwałe nadciśnienie, jak również powikłania ze strony serca i naczyń mózgowych.

Należy zachować ostrożność podczas podawania roztworów zawierających adrenalinę pacjentom znieczulanim ogólnie halotanem lub enfluranem, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu.

Nieselektywne beta-adrenolityki takie, jak propranolol nasilają wpływ adrenaliny na ciśnienie krwi, może to prowadzić do ciężkiego nadciśnienia i bradykardii.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Nie zaobserwowano, aby bupiwakaina miała wpływ na proces rozrodu u ludzi.

W badaniach na szczurach bupiwakaina podawana w dużych dawkach miała wpływ na przeżywalność szczurów w okresie tuż po porodzie i miała wpływ na embriogenezę jeżeli była podawana szczurom w okresie ciąży.

Produkt Marcaine-Adrenaline 0,5% nie powinien być stosowany we wczesnej ciąży, chyba że korzyści wynikające z jego zastosowania przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Laktacja

Bupiwakaina stosowana w dawkach terapeutycznych przenika do mleka matki, jednak w ilościach tak małych, że nie stwarza to ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Nie wiadomo czy adrenalina przenika do mleka matki, wydaje się jednak że nie stwarza to ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W zależności od wielkości dawki leki miejscowo znieczulające mogą wywierać nieznaczny wpływ na funkcje psychiczne, jak również mogą wpływać na funkcje motoryczne i koordynację ruchową.

4.8 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych produktu Marcaine-Adrenaline 0,5% jest podobny do innych długo działających leków miejscowo znieczulających. Działania niepożądane wywołane bezpośrednio przez lek są niekiedy trudne do odróżnienia od fizjologicznych skutków blokady nerwów (np. spadek ciśnienia tętniczego, bradykardia), bezpośredniego skutku nakłucia igłą (np. uszkodzenie nerwu) lub stanowią pośredni skutek nakłucia (np. krwiak podtwardówkowy).

Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania ((bardzo często ≥ 10 , często $\geq 1/100$, $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$).

Zaburzenia naczyń

Bardzo często : niedociśnienie

Często: nadciśnienie

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: wymioty.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: parestezje, zawroty głowy.

Niezbyt często: objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, uczucie drętwienia wokół ust, drętwienie języka, przeculica słuchowa, zaburzenia widzenia, utrata przytomności, drżenia mięśniowe, zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia wymowy).

Rzadko: neuropatia, uszkodzenia nerwów obwodowych, zapalenie pajęczynówki.

Zaburzenia serca

Często: bradykardia

Rzadko: zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: depresja oddechowa.

Zaburzenia oka

Rzadko: podwójne widzenie.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zatrzymanie moczu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania dotyczą przede wszystkim układu krążenia oraz ośrodkowego układu nerwowego. Wystąpienie działań toksycznych wiąże się z dużym stężeniem bupiwakainy w osoczu, co może być spowodowane podaniem bardzo dużej dawki leku, szybkim wchłonięciem się leku do krążenia ogólnoustrojowego lub niezamierzonym podaniem donaczyniowym (patrz punkt 4.4). Objawy ze strony układu nerwowego są podobne dla wszystkich środków miejscowo znieczulających o budowie amidowej, przy czym zależnie od zastosowanego leku różne jest nasilenie objawów (zarówno ilościowe, jak i jakościowe) ze strony układu krążenia.

Przypadkowe podanie donaczyniowe może wywołać natychmiastowe wystąpienie objawów zatrucia (w ciągu kilku sekund do kilku minut od podania). W razie przedawkowania leku objawy zatrucia występują później (15 do 60 minut od podania), gdyż w takiej sytuacji stężenie leku we krwi zwiększa się wolniej.

Objawy zatrucia ze strony ośrodkowego układu nerwowego narastają stopniowo. Początkowo obserwuje się takie objawy, jak drętwienie ust i wokół ust, drętwienie języka, zawroty głowy, szumy w uszach i przeczulica słuchowa, zaburzenia widzenia. Następnie występują zaburzenia artykulacji i skurcze mięśni, które mogą poprzedzać wystąpienie uogólnionych drgawek. Do kolejnych objawów należą: utrata przytomności i drgawki typu *grand mal*, które trwają od kilku sekund do kilku minut. Ze względu na zwiększoną aktywność mięśniową oraz zaburzenia oddychania podczas drgawek szybko dochodzi do hipoksji i hiperkapni. W ciężkich przypadkach może nawet dojść do zatrzymania oddechu. Kwasica, hipoakalemia i hipoksja nasilają działanie toksyczne środków miejscowo znieczulających. Objawy ustępują po redystrybucji leku z ośrodkowego układu nerwowego oraz w wyniku jego metabolizmu i wydalania. Powrót do stanu sprzed podania leku następuje szybko, o ile nie podano bardzo dużych dawek leku.

Bardzo rzadko mogą wystąpić ciężkie objawy zatrucia ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zazwyczaj są one poprzedzone objawami zatrucia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Jeśli pacjent otrzymuje leki znieczulających ogólnie lub duże dawki leków uspokajających to objawy zatrucia ze strony układu sercowo-naczyniowego mogą wystąpić bez poprzedzających objawów zatrucia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. W razie dużego ogólnoustrojowego stężenia bupiwakainy może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, bradykardia, zaburzenia rytmu serca oraz zatrzymanie czynności serca. W rzadkich przypadkach zatrzymanie czynności serca występowało bez objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

U dzieci znieczulanych ogólnie wczesne objawy toksyczności mogą być trudne do wykrycia.

Postępowanie w razie wystąpienia objawów toksyczności ostrej

W razie wystąpienia objawów toksyczności ostrej należy natychmiast przerwać podawanie leku.

W razie wystąpienia hipotensji i bradykardii należy podać od 5 do 10 mg efedryny dożylnie. Dawkę można powtórzyć po 2-3 minutach jeśli jest to konieczne. Dawka efedryny stosowana u dzieci zależy od wieku i masy ciała. W razie zatrzymania czynności serca, może być konieczne prowadzenie resuscytacji przez długi czas.

W razie zatrzymania czynności serca, należy niezwłocznie rozpocząć resuscytację. Bardzo ważne jest aby zapewnić właściwe utlenowanie krwi, wentylację i zabezpieczenie krążenia.

Leczenie pacjentów, u których wystąpiły napad drgawek, ma na celu przede wszystkim utrzymanie wentylacji i zapewnienie odpowiedniego natlenowania, przerwanie napadu drgawek oraz. Utrzymanie krążenia. Należy podać tlen, jeśli jest to konieczne, zastosować wentylację wspomaganą lub kontrolowaną (maska tlenowa, worek ambu lub intubacja dotchawicza). Jeśli napad drgawek nie ustąpi samoistnie w ciągu 15 do 20 sekund, należy podać dożylnie lek przeciwdrgawkowy. Tiopental podany dożylnie w dawce 1-3 mg/kg mc. powoduje szybkie ustąpienie drgawek. Można również podać dożylnie diazepam w dawce 0,1 mg/kg mc., jednak drgawki ustępują znacznie wolniej. Przedłużające się drgawki mogą powodować zaburzenia oddychania i natlenienia pacjenta. W takim przypadku można podać lek zwiotczający mięśnie np. sukcynylocholinę w dawce 1 mg/kg mc., pacjenta zaintubować dotchawiczo i prowadzić wentylację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki znieczulające działające miejscowo, kod ATC: N01B B01

Bupiwakaina jest długodziałającym środkiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Wykazuje działanie znieczulające i przeciwbólowe. W dużych dawkach powoduje znieczulenie chirurgiczne, w mniejszych powoduje blokadę czuciową i mniej nasiloną blokadę ruchową.

Początek i czas działania bupiwakainy zależą od dawki i miejsca podania. Obecna w produkcji adrenalina w przypadku znieczulenie nasiękowego i znieczulenia nerwów obwodowych wydłuża czas działania. W przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego wydłużenie czasu działania jest mniejsze.

Bupiwakaina, tak jak inne leki miejscowo znieczulające powoduje odwracalne zahamowanie przewodzenia impulsów nerwowych na skutek zmniejszenia przepuszczalności błony komórkowej neuronu dla jonów sodowych. Uważa się, że kanały sodowe błony komórkowej neuronu są receptorami dla leków miejscowo znieczulających. Podobne działanie wywołuje bupiwakaina w pobudliwych błonach komórek mózgu i mięśnia sercowego. Jeśli bupiwakaina w dużych dawkach znajdzie się w układzie krążenia mogą wystąpić objawy jej toksycznego działania. Dotyczą one przede wszystkim układu nerwowego i krążenia.

Objawy toksyczności ze strony układu nerwowego pojawiają się jako pierwsze, ponieważ do ich wystąpienia wystarczy mniejsze stężenie bupiwakainy w osoczu. Do objawów bezpośredniego działania na mięsień serca należą zwolnienie przewodnictwa, ujemny wpływ inotropowy, zatrzymanie akcji serca.

Pośredni wpływ na układ sercowo-naczyniowy tj. hipotensja i bradykardia może wystąpić podczas znieczulenia zewnątrzoponowego i zależy od rozległości współistniejącej blokady współczulnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

pKa dla bupiwakainy wynosi 8,2, a współczynnik podziału olej-woda 346 (25°C w buforze n-oktanolu-fosforowym o pH 7,4). Metabolity bupiwakainy wykazują mniejszą aktywność niż bupiwakaina.

Stężenie bupiwakainy zależy od podanej dawki, drogi podania i unaczynienia miejsca podania. Dodanie adrenaliny do roztworu bupiwakainy może zmniejszać jej maksymalne stężenie w osoczu, natomiast czas do wystąpienia stężenia maksymalnego najczęściej nie ulega zmianie. Działanie to zależy od rodzaju znieczulenia, dawki i stężenia.

Bupiwakaina wchłania się z przestrzeni zewnątrzoponowej dwufazowo i całkowicie, a okresy półtrwania wynoszą odpowiednio 7 minut i 6 godzin. Mała szybkość wchłaniania wpływa na szybkość eliminacji bupiwakainy. W związku z tym czas półtrwania bupiwakainy po podaniu zewnątrzoponowym jest mniejszy niż po podaniu dożylnym.

Klirens bupiwakainy wynosi 0,58 l/min, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73 l, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2,7 godziny, a współczynnik ekstrakcji wątrobowej po podaniu dożylnym 0,38. Bupiwakaina wiąże się z białkami osocza w 96% (głównie z kwasną alfa-1-glikoproteina).

Metabolizm bupiwakainy zachodzi przede wszystkim w wątrobie i zależy głównie od zmian aktywności enzymów wątrobowych, w mniejszym stopniu od perfuzji wątrobowej.

U dzieci w wieku od 1 roku do 7 lat farmakokinetyka jest podobna jak u dorosłych.

Po podawaniu ciągłym w znieczuleniu zewnątrzoponowym obserwowano zwiększenie całkowitego stężenia w osoczu. Wynika to ze zwiększenia stężenia kwasnej alfa-1-glikoproteiny w okresie pooperacyjnym. Stężenie niezwiązanej, farmakologicznie czynnej bupiwakainy jest podobne przed operacją i po operacji.

Bupiwakaina łatwo przenika przez łożysko, a stężenie niezwiązanej bupiwakainy jest takie samo u matki jak u płodu. Jednak całkowite stężenie w osoczu jest niższe u płodu, ponieważ stopień wiązania się bupiwakainy z białkami osocza jest mniejszy u płodu.

Bupiwakaina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, przede wszystkim na drodze aromatycznego uwodnienia do 4-hydroksy-bupiwakainy i N-dealkilacji do PPX, przy udziale P4503A4. Około 1% bupiwakainy jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin i mniej więcej 5% jako PPX. Stężenie PPX i 4-hydroksy-bupiwakainy podczas i po podawaniu ciągłym jest małe w porównaniu do stężenia bupiwakainy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka poza działaniem farmakologicznym obserwowanym po podaniu dużych dawek bupiwakainy (np. działanie na ośrodkowy układ nerwowy i kardiotoxyczność).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, sodu pirosiarczan, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozpuszczalność bupiwakainy zmniejsza się przy pH >6,5. Należy uważać w przypadku dodawania do produktu Marcaine-Adrenaline 0,5% roztworów o odczynie zasadowym np. wodorowęglanów, gdyż może spowodować to wytrącenie się osadu.

W przypadku użycia produktu Marcaine-Adrenaline 0,5% w połączeniu z roztworami alkalicznymi może dojść do gwałtownego rozkładu adrenaliny.

6.3 Okres ważności

2 lata .

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w chłodnym miejscu, w temperaturze od 5°C do 15°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 fiolek po 20 ml z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór należy zużyć natychmiast po otwarciu fiolki. Niewykorzystana część roztworu nie może być użyta ponownie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1316

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28-04-1979, 10-05-1999, 05-07-2004, 20-05-2005, 08-12-2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO