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

Każdy ml roztworu zawiera 5 mg bupiwakainy chlorowodorku (*Bupivacaini hydrochloridum)* i 5 mikrogramów adrenaliny (*Epinephrinum)* (w postaci adrenaliny winianu).

Każda fiolka 20 ml zawiera 100 mg bupiwakainy chlorowodorku (*Bupivacaine hydrochloridum*) i 100 mikrogramów adrenaliny (*Epinephrinum)* (w postaci adrenaliny winianu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda fiolka 20 ml zawiera 69,8 mg sodu i 10 mg pirosiarczynu sodu (E 223).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Klarowny, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Marcaine-Adrenaline 0,5% jest wskazany:

- w znieczuleniach podczas zabiegów chirurgicznych u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat,
- w leczeniu ostrego bólu u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

UWAGA:
Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania roztworu do wstrzykiwań o mocy 5 mg/ml u dzieci i młodzieży niezależnie od techniki znieczulenia. Tak, jak w przypadku innych miejscowych anestetyków zalecenia dotyczące młodzieży w wieku powyżej 12 lat są zawarte w informacji o stosowaniu dla dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 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 chlorowodorku bupiwakainy z adrenaliną u dorosłych

	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 7,5	15-30 15-20	75-150 112,5-150	15-30 10-15	2-3 3-4
Zewnątrzoponowe lędźwiowe do cięcia cesarskiego[1)]	5,0	15-30	75-150	15-30	2-6
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 3-4
Zewnątrzoponowe krzyżowe[1)]	2,5 5,0	20-30 20-30	50-75 100-150	20-30 15-30	3-4 4-6
Blokada nerwów obwodowych[2)] (splot barkowy, udowy, kulszowy)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Znieczulenie nasiękowe, blokady małych nerwów	2,5 5,0 7,5	<60 ≤30 ≤20	<150 ≤150 7,5-150	1-3 1-10 2-10	3-4 3-8 6-10
LECZENIE OSTREGO BÓLU					
Zewnątrzoponowe lędźwiowe					
Dawka pojedyncza[3, 7)] (np. znieczulenie w okresie pooperacyjnym)	2,5	6-15 minimalny odstęp pomiędzy dawkami to 30 minut	15-37,5 minimalny odstęp pomiędzy dawkami to 30 minut	2-5	1-2
Znieczulenie ciągłe[4, 7)]	1,25 2,5	10-15/ godzinę 5-7,5/ godzinę	12,5-18,8/ godzinę 12,5-18,8/ godzinę		

Zewnątrzoponowe piersiowe Znieczulenie ciągłe	2,5	4-7,5/ godzinę	10-18,8/ godzinę		
Znieczulenie dostawowe[6] (np. znieczulenie do artroskopii kolana)	2,5	≤40	≤100[5]	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 anestetyku do znieczulenia miejscowego (patrz również 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.
[6] Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki chondrolizy u pacjentów otrzymujących po operacji ciągły wlew do stawu miejscowego środka znieczulającego. Takie wskazanie nie jest zatwierdzone dla produktu leczniczego Marcaine-Adrenaline (patrz również punkt 4.4).
[7] Produkt leczniczy Marcaine-Adrenaline 0,5 % nie powinien być stosowany do znieczulenia zewnątrzoponowego okołoporodowego (z wyjątkiem stosowania jako dawka testowa), gdyż nie wykazano, aby korzyści z dodania adrenaliny przewyższały ryzyka.

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 produktu leczniczego. Do uzyskania całkowitej blokady mniejszych nerwów lub znieczulenia o mniejszej sile (np. zniesienie bólu porodowego) wskazane jest zastosowanie mniejszych stężeń. Objętość podanego produktu leczniczego decyduje o wielkości obszaru znieczulenia.

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

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że dawka dobowa 400 mg jest dobrze tolerowana przez przeciętną osobę dorosłą.

Uwaga: Produkt leczniczy Marcaine-Adrenaline 0,5 % nie powinien być stosowany do znieczulenia zewnątrzoponowego okołoporodowego (z wyjątkiem zastosowania jako dawka testowa), gdyż nie wykazano, aby korzyści z dodania adrenaliny przewyższały ryzyka.

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Marcaine-Adrenaline 0,5% u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostępne są wyłącznie ograniczone dane. U dzieci w wieku od 1 do 12 lat bardziej odpowiednie może być zastosowanie innego produktu leczniczego o mniejszym stężeniu.

Sposób podania
Podanie nadtwardówkowe lub okołonerwowe.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, leki miejscowo znieczulające z grupy amidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na metylo- i (lub) propyloparahydroksybenzoesan (metylo-/propyloparaben) lub jego metabolit, kwas paraaminobenzoesowy (PABA). Pacjenci z nadwrażliwością na estry miejscowych środków znieczulających lub ich metabolitów, PABA, powinni unikać stosowania leków zawierających bupiwakainę i parabeny.

Nadwrażliwość na pirosiarczyn sodu.

Nie należy stosować bupiwakainy w odcinkowym znieczuleniu dożylnym (blok Bier'a), ponieważ nieumyślne przedostanie się do krwiobiegu może powodować ostrą toksyczność układową. Wstrzyknięcie bupiwakainy z adrenaliną w obszarach zaopatrywanych przez tętnice końcowe (np. blokada prącia, blokada Obersta) może spowodować niedokrwienną martwicę tkanek.

UWAGA: Nie zidentyfikowano specyficznych przeciwwskazań dla dzieci i młodzieży.

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 hemodynamicznie 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 produktu leczniczego we krwi, może dawać objawy toksyczności ostrej ze strony układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego. Dzieje się tak, szczególnie po niezamierzonym donaczyniowym podaniu produktu leczniczego. 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 produktu leczniczego, powinien być odpowiednio wyszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, ostrych objawów toksyczności lub innych komplikacji (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Do wykonania znieczulenia dużych pni nerwowych wymagane jest użycie dużych objętości produktu leczniczego 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 produktu leczniczego lub wchłonięcia się dużej dawki produktu leczniczego 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 szczególną ostrożność 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 przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron) należy zachować szczególną ostrożność i wdrożyć monitorowanie EKG, ze względu na możliwość sumowania się wpływu tych produktów leczniczych na serce.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki chondrolizy u pacjentów otrzymujących po operacji ciągły wlew do stawu leków miejscowo znieczulających. Większość przypadków chondrolizy dotyczyła stawu barkowego. Ze względu na wiele czynników mogących przyczyniać się do wystąpienia chondrolizy i niespójności w literaturze naukowej dotyczącej mechanizmu działania, związek przyczynowy nie został ustalony. Ciągły wlew do stawu nie jest zatwierdzonym sposobem podania produktu leczniczego Marcaine-Adrenaline 0,5%.

W czasie trwania znieczulenia zewnątrzoponowego może wystąpić hipotensja oraz bradykardia. Ryzyko wystąpienia takich objawów można zmniejszyć, np. przez wstrzyknięcie leku wywołującego skurcz naczyń. Niedociśnienie tętnicze należy leczyć niezwłocznie, podając dożylnie sympatykomimetyk, z powtórzeniem w razie potrzeby.

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 miejscowo znieczulającego, związane są z większą częstością ciężkich działań niepożądanych. Niezamierzone dotętnicze podanie produktu leczniczego może powodować objawy toksyczności ze strony mózgu, nawet po podaniu małych dawek produktu leczniczego.

Produkt leczniczy 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 powinno być 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.

Po wielokrotnych wstrzyknięciach lub długotrwałych infuzjach bupiwakainy obserwowano zaburzenia czynności wątroby, z odwracalnym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy zasadowej (ALP) i stężenia bilirubiny.

W nielicznych doniesieniach literaturowych zgłaszano związek między stosowaniem bupiwakainy a rozwojem polekowego uszkodzenia wątroby, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania. Chociaż patofizjologa tej reakcji pozostaje nieznana, natychmiastowe odstawienie bupiwakainy wiązało się z szybką poprawą stanu klinicznego. W razie wystąpienia objawów zaburzeń czynności wątroby podczas podawania bupiwakainy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego.

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.

Po podaniu epinefryny pacjentom z wrodzonym zespołem długiego QT lub wielokształtnym częstoskurczem komorowym zależnym od katecholamin występowały przypadki wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia *torsade de pointes.*

Produkt leczniczy Marcaine-Adrenaline 0,5% zawiera pirosiarczyn sodu (E 223). Produkt leczniczy rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Produkt leczniczy zawiera 69,8 mg sodu na fiolkę co odpowiada 3,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Marcaine-Adrenaline 0,5% u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

W przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego dawkę należy podawać stopniowo proporcjonalnie do wieku i masy ciała, ponieważ szczególnie znieczulenie zewnątrzoponowe piersiowe może powodować ciężkie niedociśnienie i zaburzenia oddychania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania bupiwakainy w skojarzeniu innymi lekami miejscowo znieczulającymi lub lekami o budowie zbliżonej do leków miejscowo znieczulających z grupy amidów np. niektórymi lekami przeciwarytmicznymi, takimi jak lidokaina lub meksyletyna i tokainid. Działania toksyczne tych leków mogą się sumować. Nie prowadzono badań dotyczących interakcji bupiwakainy i leków przeciwarytmicznych klasy III np. amiodaronu, jednak zaleca się zachować 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. Leki neuroleptyczne, takie jak fenotiazyny, mogą wywoływać efekt odwrotny do adrenaliny, powodując obniżenie ciśnienia i tachykardię.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Karmienie piersią
Bupiwakaina stosowana w dawkach terapeutycznych przenika do mleka ludzkiego, 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 i obsługiwania maszyn

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 leczniczego Marcaine-Adrenaline 0,5% jest podobny do innych długo działających leków miejscowo znieczulających. Działania niepożądane wywołane bezpośrednio przez produkt leczniczy 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).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny.
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Parestezje, zawroty głowy
	Niezbyt często	Objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, uczucie drętwienia wokół ust, drętwienie języka, przeczulica słuchowa, zaburzenia widzenia, utrata przytomności, drżenia mięśniowe, zawroty głowy, szumy uszne, zaburzenia mowy)
	Rzadko	Neuropatia, uszkodzenia nerwów obwodowych, zapalenie pajęczynówki
Zaburzenia oka	Rzadko	Podwójne widzenie
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia
	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze
	Często	Nadciśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zatrzymanie moczu

Dzieci
Działania niepożądane obserwowane u dzieci są podobne do tych występujących u dorosłych, jednak u dzieci wczesne objawy działania toksycznego miejscowych anastetyków mogą być trudne do wykrycia, jeśli znieczulenie wykonuje się podczas sedacji lub znieczulenia ogólnego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 produktu leczniczego, szybkim wchłonięciem się produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego objawy zatrucia występują później (15 do 60 minut od podania), gdyż w takiej sytuacji stężenie produktu leczniczego 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 hiperkapnii. W ciężkich przypadkach może nawet dojść do zatrzymania oddechu. Kwasica, hipokaliemia i hipoksja nasilają działanie toksyczne środków miejscowo znieczulających. Objawy ustępują po redystrybucji produktu leczniczego z ośrodkowego układu nerwowego oraz w wyniku jego metabolizmu i wydalania. Powrót do stanu sprzed podania produktu leczniczego następuje szybko, o ile nie podano bardzo dużych dawek produktu leczniczego.

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 znieczulające 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 produktu leczniczego.
Należy natychmiast podjąć leczenie objawów ze strony OUN (drgawki, zahamowanie czynności OUN) poprzez wspomaganie oddychania i podanie leków przeciwdrgawkowych.

W razie wystąpienia depresji układu sercowo-naczyniowego (hipotensja i bradykardia) należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia polegającego na podaniu dożylnym płynów, środków obkurczających naczynia, środków inotropowych i (lub) emulsji lipidowej. U dzieci należy zastosować dawki ustalone w oparciu o wiek i masę ciała.

W razie zatrzymania czynności serca, należy niezwłocznie rozpocząć resuscytację. Bardzo ważne jest, aby zapewnić właściwe utlenowanie krwi, wentylację i zabezpieczenie krążenia. Należy zapewnić optymalne natlenienie i wentylację oraz wspomaganie krążenia, jak również podjąć właściwe leczenie kwasicy.

Zatrzymanie pracy serca może wymagać przedłużonej resuscytacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki znieczulające działające miejscowo, amidy, kod ATC: N01B B51

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

Początek i czas działania bupiwakainy zależą od dawki i miejsca podania. Obecna w produkcie 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 ukladu 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 mogą 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-oktanolo-fosforowym o pH 7,4). Metabolity bupiwakainy wykazują mniejszą aktywność niż bupiwakaina.

Stężenie bupiwakainy w osoczu zależy od podanej dawki, drogi podania i unaczynienia miejsca podania. Dodanie adrenaliny do roztworu bupiwakainy może zmniejszać jej maksymalne stężenie w osoczu, natomiast zazwyczaj ma to niewielki wpływ na czas do wystąpienia stężenia maksymalnego. Działanie to różni się w zależności od rodzaju znieczulenia, dawki i stężenia. U dorosłych, adrenalina obniża maksymalne stężenia w osoczu do 50 % przy znieczuleniu splotu ramiennego i do 5-25% przy znieczuleniu zewnątrzoponowym.

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 kwaśną alfa-1-glikoproteiną).

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 kwaśnej 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.

U dzieci farmakokinetyka jest podobna do tej u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka poza działaniem farmakologicznym obserwowanym po podaniu dużych dawek bupiwakainy (np. działanie na ośrodkowy układ nerwowy i kardiotoksyczność).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu pirosiarczyn (E 223)
Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
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 podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka typu I ze szkła bezbarwnego, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 5 fiolek po 20 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1316

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 1979
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 czerwca 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2026