

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	2017.0111
Разрешение №	86/ММ МР-55849
Одобрение №	18.08.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бупивакаин Акорд 5 mg/ml инжекционен разтвор
Bupivacaine Accord 5 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 5 mg бупивакаинов хидрохлорид (bupivacaine hydrochloride), като монохидрат (monohydrate).

Всеки 2 ml съдържат 10 mg бупивакаинов хидрохлорид (bupivacaine hydrochloride), като монохидрат (monohydrate).

Всеки 4 ml съдържат 20 mg бупивакаинов хидрохлорид (bupivacaine hydrochloride), като монохидрат (monohydrate).

Всеки 5 ml съдържат 25 mg бупивакаинов хидрохлорид (bupivacaine hydrochloride), като монохидрат (monohydrate).

Всеки 10 ml съдържат 50 mg бупивакаинов хидрохлорид (bupivacaine hydrochloride), като монохидрат (monohydrate).

Всеки 20 ml съдържат 100 mg бупивакаинов хидрохлорид (bupivacaine hydrochloride), като монохидрат (monohydrate).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки ml Бупивакаин Акорд 5 mg/ml инжекционен разтвор съдържа 0,14 mmol (3,2 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен или почти безцветен разтвор.

pH на разтвора е от 4,0 до 6,5.

Осмолалитетът на разтвора е 270 – 320 mOsmol/kg H₂O.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бупивакаин Акорд е показан за:

- Хирургична анестезия при възрастни и деца над 12 години.
- Овластяване на остра болка при възрастни, бебета и деца над 1 година.

Бупивакаин се използва за предизвикване на продължителна локална анестезия чрез перкутанна инфилтрация, интраартикуларна блокада, периферна(и) нервна(и) блокада(и) и централна нервна блокада (каудална или епидурална).

Бупивакаин се използва и за облекчаване на болката по време на раждане.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата варира и зависи от площта, която трябва да бъде анестезирана, масата на тъканите, броят на невронните сегменти, които трябва да бъдат блокирани, индивидуалната толерантност и използваната техника на анестезия.



Въз основа на досегашния опит се прилага единична доза 150 mg бупивакаинов хидрохлорид. След това могат да се използват дози до 50 mg на 2 часа. В рамките на всеки четири часов интервал максималната доза от 2 mg/kg не трябва бъде превишавана.

Възрастни и деца над 12-годишна възраст

Показаната таблица е указание за дозиране при най-често използваните техники за нормален възрастен човек. Стойностите отразяват очаквания необходим среден дозов диапазон. За факторите, влияещи върху специфичните техники на блокада и за индивидуалните нужди на пациента, трябва да се направи справка в стандартната учебна литература.

N.B. Когато се използва продължителна блокада, чрез непрекъснатата инфузия или чрез многократно болус приложение, трябва да се имат предвид рисковете от достигане на токсична концентрация в плазмата или предизвикване на локална неврална травма.

Опитът на клинициста и познаването на физическия статус на пациента са от съществено значение при определяне на необходимата доза. Трябва да се използва най-ниската доза, необходима за постигане на адекватна анестезия. Съществуват индивидуални вариации в момента на настъпване и продължителността на анестезията.

Таблица 1 Препоръки за дозиране при възрастни

	Концентрация mg/ml	Обем ml	Доза mg	Начало минути	Продължителност на ефекта часове ^{?)}
ХИРУРГИЧЕСКА АНЕСТЕЗИЯ					
Лумбално епидурално приложение ¹⁾					
Хирургия	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Лумбално епидурално приложение ¹⁾					
Цезарово сечение	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Торакално епидурално приложение ¹⁾					
Хирургия	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
Каудална епидурална блокада ¹⁾					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
Голяма нервна блокада ²⁾					
(напр. брахиален плексус, бедрен, седалищен нерв)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Полева блокада					
(напр. малки нервни блокади и инфилтрации)	2,5	<60	<150	1-3	



	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8
--	-----	------	-------	------	-----

	Концентрация mg/ml	Обем ml	Доза mg	Начало минути	Продължителност на ефекта Часове ⁷⁾
--	-----------------------	------------	------------	------------------	--

ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРА БОЛКА

Лумбално епидурално приложение

Интермитентно инжектиране ³⁾ (напр. постоперативно лечение на болката)	2,5	6-15; минимален интервал 30 минути	15-37,5; минимален интервал 30 минути	2-5	1-2
---	-----	---	--	-----	-----

Каудална епидурална блокада

Продължителна инфузия ⁴⁾	1,25	10-15/час	12,5- 18,8/час	-	-
	2,5	5-7,5/час	12,5- 18,8/час	-	-

Лумбално епидурално приложение

Продължителна инфузия, за облекчаване на болка при раждане ⁴⁾	1,25	5-10/час	6,25- 12,5/час	-	-
---	------	----------	-------------------	---	---

Торакално епидурално приложение

Продължителна инфузия ⁴⁾	1,25	5-10/час	6,3-12,5/час	-	-
	2,5	4-7,5/ час	10-18,8/ час	-	-

Интраартикуларна блокада ⁶⁾

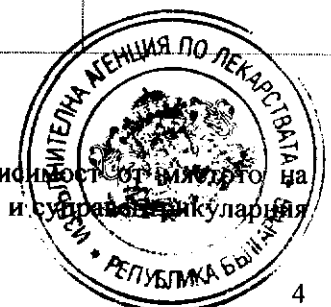
(напр. единично инжектиране след колянна артроскопия)	2,5	≤40	≤100 ⁵⁾	5-10	2-4 часа след промиване
---	-----	-----	--------------------	------	----------------------------

Полева блокада

(напр. малки нервни блокади и инfiltrации)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4
--	-----	-----	------	-----	-----

1) Посочената доза включва тест-дозата.

2) Дозата за големи нервни блокади трябва да се коригира в зависимост от мястото на приложение и състоянието на пациента. Блокадите на интерскаленовия и суправентрикуларния



брахиален плексус могат да бъдат свързани с по-висока честота на сериозни нежелани реакции, независимо от използвания локален анестетик, виж също раздел 4.4.

- 3) Общо ≤ 400 mg/24 часа.
- 4) Това решение често се използва за епидурално приложение в комбинация с подходящ опиоид за контрол на болката. Общо ≤ 400 mg/24 часа.
- 5) Ако бупивакаин се използва допълнително чрез други техники при един и същ пациент, общият дозов лимит от 150 mg не трябва да се превишава.
- 6) Налице са постмаркетингови съобщения за хондролита при пациенти, подложени на следоперативна втреставна продължителна инфузия на локални анестетици. Бупивакаин не е одобрен за приложение за това показание (виж също точка 4.4).
- 7) Бипувакаин без адреналин.

Като цяло, хирургическата анестезия (напр. при епидурално приложение) изисква използването на по-високи концентрации и дози. Когато е необходим по-малко интензивен блок (например, за облекчаване на болката при раждане), се препоръчва използването на по-ниска концентрация. Количеството на използвания лекарствения продукт повлиява степента на разпространение на анестезията.

За да се избегне втресъдовото инжектиране, трябва да се извършва аспириране преди и по време на приложението на основната доза, която трябва да се инжектира бавно или на части, със скорост 25-50 mg/min, при внимателно наблюдение на жизнените функции на пациента и поддържане на вербален контакт. Случайното втресъдово инжектиране може да бъде разпознато по временното повишаване на сърдечната честота, а случайното интратекално инжектиране - по признаците на спинална блокада. Ако се появят симптоми на интоксикация, инжектирането трябва да се спре незабавно. (Вж. точка 4.8.1)

Досегашният опит показва, че 400 mg, приложени в рамките на 24 часа се понасят добре от средния възрастен.

Педиатрични пациенти от 1 до 12 години

Регионалните анестетични процедури при педиатрични пациенти трябва да се извършват от квалифицирани клиницисти, които са запознати с тази популация и с техниката на прилагане.

Дозите в таблицата трябва да се разглеждат като насоки за употреба в педиатрията. Възможни са индивидуални вариации. При деца с високо телесно тегло често е необходимо постепенно намаляване на дозата, което следва да се основава на идеалното телесно тегло. За факторите, влияещи върху специфичните техники на блокада и за индивидуалните нужди на пациента, трябва да направят справки в стандартните ръководства.

Трябва да се използва възможно най-ниската доза, необходима за постигане на адекватна аналгезия.

Таблица 2 Препоръки за дозиране при деца от 1 до 12 години

	Конц. mg/ml	Обем ml/kg	Доза mg/kg	Начало минути	Продължителност на действието в часове
ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРА БОЛКА (по време на и след операция)					
Каудално епидурално	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	



приложение					
Лумбално епидурално приложение	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Торакално епидурално приложение ^{а)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Полева блокада (напр, малки нервни блокади и инфилтрации)	2,5		0,5- 2,0		
	5,0		0,5- 2,0		
Периферни нервни блокове (напр., илионгвинален-илиохипогастрален)	2,5		0,5- 2,0	b)	
	5,0		0,5- 2,0	b)	

а) Торакалните епидурални блокади трябва да бъдат прилагани чрез инкрементално дозиране, докато се постигне желаното ниво на анестезия.

б) Началото и продължителността на периферните нервни блокове зависят от типа на блока и дозата.

При деца дозата трябва да се изчислява на база телесно тегло до 2 mg/kg.

За да се избегне втресъдовото инжектиране, аспирирането трябва да се повтаря преди и по време на приложението на основната доза. Тя трябва да се инжектира бавно, на части, особено при лумбалния и торакалния епидурален път, при постоянно и стриктно наблюдение на жизнените функции на пациента.

Перитонзиларната инфилтрация се провежда при деца над 2-годишна възраст с бупивакаин 2,5 mg/ml в доза от 7,5- 12,5 mg на сливица.

Илионгвинален-илиохипогастралните блокове се провеждат при деца на възраст от 1 година или по-големи с бупивакаин 2,5 mg/ml в доза от 0,1-0,5 mg/kg, еквивалентна на 0,25-1,25 mg/kg. При деца на възраст от 5 или повече години се прилага бупивакаин 5 mg/ml в доза от 1,25-2 mg/kg.

За пенилни блокади се използва бупивакаин 5 mg/ml в общи дози от 0,2-0,5 ml/kg, еквивалентни на 1-2,5 mg/kg.

Безопасността и ефикасността на Бипувакаин Акорд със и без адреналин при деца <1-годишна възраст не са установени. Налични са само ограничени данни.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към локални анестетици от амиден тип или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Интравенозна регионална анестезия (Блок на Bier).
- Парацервикален блок в акушерството.

Епидуралната анестезия, независимо от използвания локален анестетик, има съществени противопоказания, които включват:



- Активно заболяване на централната нервна система като менингит, полиомиелит, вътречерепен кръвоизлив, подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък, поради злокачествена анемия, отравяне на кръвта (септицемия), скорошна спинална травма и мозъчни и гръбначни тумори.
- Туберкулоза на гръбначния стълб.
- Гнойна инфекция на кожата в или в близост до мястото на лумбалната пункция.
- Кардиогенен или хиповолемичен шок.
- Нарушения в кръвосъсирването или текущо антикоагулантно лечение.

Разтворите на бупивакаинов хидрохлорид са противопоказани за инжектиране във възпалени или инфектирани участъци.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има съобщения за случаи на сърдечен арест по време на приложение на бупивакаин за епидурална анестезия или периферна нервна блокада, при които ресусцитацията е била продължителна и е изисквала значителни усилия, за да се постигне повлияване на пациента. Въпреки това, в някои случаи ресусцитацията е била невъзможна, въпреки адекватната подготовка и подходящото провеждане.

Подобно на всички локални анестетици, бупивакаин може да предизвика остри токсични ефекти върху централната нервна и сърдечно-съдовата система, използван в локални анестетични процедури, в резултат които е достигната висока концентрация на лекарството в кръвта. Това особено се отнася за случаите на неволно вътресъдово приложение или инжектиране във високо васкуларизирани области. Камерна аритмия, камерно мъждене, внезапен сърдечно-съдов колапс и смърт са съобщавани във връзка с високи системни концентрации на бупивакаин.

Винаги когато се прилага локална или обща анестезия, на разположение трябва да има адекватно оборудване за ресусцитация. Лекарят, отговорен за провеждане на процедурата, трябва да предприеме необходимите предпазни мерки за избягване на вътресъдово инжектиране (вж. точка 4.2).

Преди извършване на нервна блокада, трябва да се осигури интравенозен достъп за целите на ресусцитацията. Клиницистът трябва бъде адекватно и подходящо обучен за съответната процедура и запознат с диагностицирането и лечението на нежеланите реакции, системната токсичност или други усложнения (вж. точка 4.9 и 4.8).

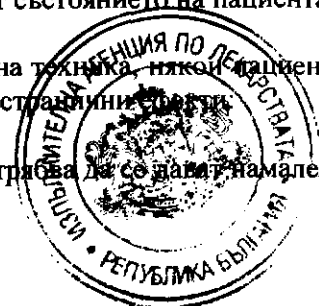
Големите периферни нервни блокади може да изискват прилагането на голям обем локален анестетик във високо васкуларизирани области, често в близост до големи съдове, където има повишен риск от вътресъдово инжектиране и/или системна абсорбция. Това може да доведе до високи плазмени концентрации.

Предозирането или случайното интравенозно инжектиране могат да предизвикат токсични реакции.

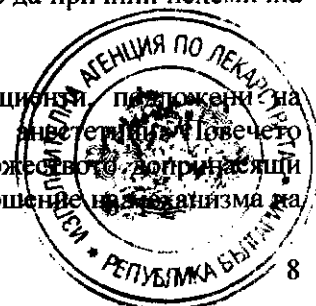
Инжектирането на многократни дози от бупивакаин хидрохлорид може да доведе до значително повишаване на нивата му в кръвта с всяка повтаряща се доза, поради бавно акумулиране на лекарството. Толерантността варира в зависимост от състоянието на пациента.

Въпреки че регионалната анестезия често е оптималната анестетична техника, някои пациенти се нуждаят от специално внимание, за да се намали риска от опасни странични ефекти.

- На лица в старческа възраст и пациенти в лошо общо състояние трябва да се дават намалени дози, съответстващи на тяхното физическо състояние.



- Пациенти с частичен или пълен сърдечен блок, поради факта, че локалните анестетици могат да потиснат миокардната проводимост.
- Бупивакаиновият хидрохлорид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с епилепсия, пациенти с напреднало чернодробно заболяване или тежка бъбречна дисфункция.
- Пациентки в късните стадии на бременността.
- Пациентите, лекувани с антиаритмични лекарства клас III (напр. амиодарон) трябва да бъдат поставени под стриктно наблюдение и мониториране на ЕКГ, тъй като допълнително могат да възникнат сърдечни ефекти.
- Пациентите, алергични към локални анестетици от естерен тип (прокаин, тетракаин, бензокаин, и т.н.) не показват кръстосана чувствителност на агенти от амиден тип, като бупивакаин.
- Някои локални анестетични процедури могат да бъдат свързани със сериозни странични ефекти, независимо от използвания локален анестетик.
- Локалните анестетици трябва да се използват с повишено внимание за епидурална анестезия при пациенти с увредена сърдечно-съдова функция, тъй като те могат да бъдат в по-малка степен в състояние да компенсират функционалните промени, свързани с удължаването на AV проводимост, причинена от тези лекарства.
- Физиологичните ефекти, генерирани от централната нервна блокада са по-силно изразени при наличие на хипотония. Пациенти с хиповолемиа поради всяка причина могат да развият внезапна и тежка хипотония по време на епидуралната анестезия. Затова епидуралната анестезия трябва да се избягва или да се използва с повишено внимание при пациенти с нелекувана хиповолемиа или значително увредено венозно връщане.
- Ретробулбарните инжекции могат много рядко да достигнат до черепното субарахноидално пространство и да причинят временна слепота, сърдечно-съдов колапс, апнея, гърчове и т.н.
- Ретро- и перибулбарното инжектиране на локални анестетици носи нисък риск от трайна очна мускулна дисфункция. Основните причини са травма и/или локални токсични ефекти върху мускулите и/или нервите. Тежестта на тези тъканни реакции е свързана със степента на травмата, концентрацията на локалния анестетик и продължителността на излагане на тъканта на локалния анестетик. По тази причина, както и с всички локални анестетици, трябва да се използва най-ниската ефективна концентрация и доза локален анестетик.
- Вазоконстрикторите могат да утежнят тъканните реакции и трябва да се използват само когато е показано.
- Малки дози локални анестетици, инжектирани в главата и шията, включително ретробулбарни, дентални и звездовидно- ганглийни блокове, могат да предизвикат системна токсичност поради случайно интраартериално инжектиране.
- Инжектирането на адреналин, съдържащ бупивакаин, в зоните на крайните артерии (например анестезия на пениса, проводна анестезия по Оберст) може да причини исхемична тъканна некроза.
- Налице са пост-маркетингови съобщения за хондролита при пациенти, предложени с на следоперативно вътреставно продължително вливане на локални анестетици. Повечето случаи на хондролита са включвали раменната става. Поради множеството допринасящи фактори и непоследователните данни в научната литература по отношение на механизма на



действие, причинно-следствената връзка не е установена. Въртеставната продължителна инфузия не е одобрена индикация за Бупивакаин Акорд.

Епидуралната анестезия, проведена с всеки локален анестетик, може да предизвика хипотония и брадикардия, които трябва да се очакват и да се вземат подходящи предпазни мерки. Ако се развие хипотония, трябва своевременно да се приложи симпатомиметик интравенозно, като пре необходимост може да се повтори. Тежката хипотония може да произтече от хиповолемия, дължаща се на кръвоизлив или дехидратация, или аорто-кавална оклузия при пациенти с масивен асцит, големи коремни тумори или късна бременност. Изразената хипотония трябва да се избягва при пациенти със сърдечна декомпенсация.

Пациентите с хиповолемия, поради всяка възможна причина, могат да развият внезапна и тежка хипотония по време на епидуралната анестезия.

Епидуралната анестезия може да причини интеркостална парализа и пациентите с плеврални изливи могат да изпитат дихателни затруднения. Септицемията може да увеличи риска от образуване на интраспинален абсцес в постоперативния период.

Когато бупивакаин се прилага посредством въртеставно инжектиране, се препоръчва повишено внимание при съмнение за скорошна голяма въртеставна травма или обширни раневи повърхности във въртешността на ставата, вследствие на хирургична процедура, тъй като това може да ускори абсорбцията и да доведе до по-високи плазмени концентрации.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на бупивакаиновият хидрохлорид при деца <1 година не са установени. Налични са само ограничени данни.

Не е документирано приложение на бупивакаин за интраартикуларна блокада при деца от 1 до 12 години.

Не е документирано приложение на бупивакаин за голяма нервна блокада при деца от 1 до 12 години.

За епидурална анестезия при деца трябва да прилагат инкрементални дози, съобразени с тяхната възраст и тегло, тъй като особено епидуралната анестезия в областта на гръдния кош, може да доведе до тежка хипотония и дихателна недостатъчност.

Всеки ml от инжекционния разтвор съдържа приблизително 0,15 mmol натрий (ако се използва концентрацията от 2,5 mg/ml) или 0,14 mmol натрий (ако се използва концентрацията от 5 mg/ml). Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бупивакаин трябва да бъде използван предпазливо при пациенти, на които се прилагат други локални анестетици или вещества със структура, подобна на локалните анестетици от амиден тип, например някои антиаритмични средства, като лидокаин и мексилетин, тъй като системните им токсични ефекти могат да бъдат адитивни.

Досега не са извършвани проучвания за специфично взаимодействие между бупивакаин и антиаритмичните лекарства от клас III (напр. амиодарон), но се препоръчва да се прилагат предпазливо (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни. Не са известни взаимодействия при педиатричната популация.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 бременности) от употребата на бупивакаин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Инжекционният разтвор на бупивакаин трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Нежеланите реакции за плода, причинени от локални анестетици, като фетална брадикардия, ацидоза и потискане на централната нервна система, изглежда са с най-силна изява при парацервикален блок. Тези ефекти могат да се дължат на високите концентрации анестетик, достигащи до плода (вж. точка 4.4).

Кърмене

Бупивакаин преминава в кърмата, но в толкова малки количества, че в терапевтични дози няма риск да засегне кърмачето. Ето защо след регионална анестезия кърменето е възможно.

Фертилитет

Липсват данни за влиянието на бупивакаинов хидрохлорид върху човешкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бупивакаин има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Освен директния анестетичен ефект, локалните анестетици могат да имат съвсем слабо изразен ефект върху мозъчната функция и координация, дори в отсъствието на ясно изразена токсичност върху ЦНС, и могат временно да нарушат двигателната активност и бдителността.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Случайното субарахноидално инжектиране може да доведе до много силно изразена спинална анестезия с възможна апнея и тежка хипотония.

Профилът на нежеланите реакции на бупивакаин е подобен на този на други дълго-действащи локални анестетици. Трудно е да се разграничат нежеланите реакции, предизвикани от самото лекарство, от физиологичните ефекти на нервната блокада (напр. понижаване на кръвното налягане, брадикардия), реакции, предизвикани директно (напр. увреждане на нерв) или индиректно (напр. епидурален абсцес) от пункцията с игла.

Неврологичното увреждане е рядко, но добре разпознаваемо следствие на регионалната и особено епидуралната и спиналната анестезия. То може да се дължи на няколко причини, например директно увреждане на гръбначния мозък или гръбначните нерви, синдром на предната спинална артерия, инжектиране на дразнещо вещество или инжектиране на нестерил разтвор. Това може да доведе до локализирана област на парестезия или анестезия, двигателна слабост, загуба на контрол над сфинктера и параплегия. Понякога те са постоянни.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, разглеждани като поне възможно свързани с лечението с бупивакаин, от клинични проучвания с подобни лекарствени продукти и постмаркетинговият опит, са изброени по-долу по системно-органични класове и абсолютна честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

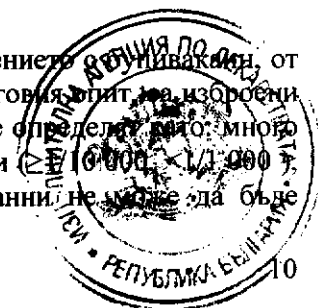


Таблица 3

Таблица на нежеланите лекарствени реакции (НЛР)

Системо-органиен клас	Класификация по честоти	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на имунната система	Редки	Алергични реакции, анафилактични реакции/шок (вж. точка 4.4)
Чести	Чести	Парестезия, замаяност
	Нечести	Признаци и симптоми на токсичност от страна на ЦНС (конвулсии, периорална парестезия, изтръпване на езика, хиперакузис, зрителни нарушения, загуба на съзнание, тремор, световъртеж, шум в ушите, дизартрия, мускулни потрепвания)
	Редки	Невропатия, увреждане на периферните нерви, арахноидит, пареза и параплегия
Нарушения на окото	Редки	Диплопия
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия (вж.точка 4.4)
	Редки	Сърдечен арест(вж.точка 4.4), сърдечна аритмия
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония (вж.точка 4.4)
	Чести	Хипертония (вж.точка 4.5)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Респираторна депресия
Гастроинтестинални нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Повръщане
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Ретенция на урина

Чернодробна дисфункция, с обратимо повишаване на SGOT, SGPT, алкалните фосфати и билирубин, се наблюдава след многократни инжекции или продължителни инфузии на бупивакаин. Ако се наблюдават признаци на чернодробна дисфункция по време на лечението с бупивакаин, лекарството трябва да се преустанови.

Педиатрична популация

Нежеланите лекарствени реакции при деца са подобни на тези при възрастни, но при деца, откриването на ранните признаци на локално-анестетична токсичност е възможно да бъде затруднено в случаите, когато блокадата е приложена по време на обща анестезия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417



уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Случайните втресъдови инжекции на локален анестетик могат да причинят незабавни (в рамките на секунди или минути) системни токсични реакции. В случай на предозиране, системната токсичност се проявява по-късно (15-60 минути след инжектирането), поради по-бавното повишаване на концентрацията на локалния анестетик в кръвта.

Остра системна токсичност

Реакциите на системната токсичност, включват основно централната нервна система (ЦНС) и сърдечно-съдовата система (ССС). Тези реакции са причинени от високи плазмени концентрации на локалния анестетик, което може да се дължи вероятно на (случайно) втресъдово приложение, предозиране или изключително бърза абсорбция от високо васкуляризиран области (вижте точка 4.4). Реакциите от страна на ЦНС са подобни на тези при всички локални анестетици от амиден тип, докато реакциите от страна на сърдечно-съдовата система са зависими в по-голяма степен, както качествено така и количествено, от активното вещество.

Токсичността от страна на ЦНС е градиран отговор със симптоми и признаци с повишаваща се тежест. Първоначалните симптоми обикновено са замаяност, периорална парестезия, изтръпване на езика, хиперакузис, тинитус и зрителни нарушения. Дизартрията, мускулните потрепвания и треморът са по-сериозни и могат да предшестват началото на генерализирани гърчове. Тези признаци не трябва да се бъркат с невротично поведение. Могат да последват безсъзнание и голям епилептичен припадък (grand mal), които да траят от няколко секунди до няколко минути. Поради увеличената мускулна активност по време на припадъците се получават бързо хипоксия и хиперкарбия, заедно с нарушения на дишането и загуба на функционалност на дихателните пътища. При тежки случаи може да се появи апнея. Ацидозата, хиперкалиемията и хипоксията повишават степента на токсичните ефекти на локалните анестетици.

Възстановяването настъпва след преразпределяне на локалния анестетик от ЦНС и последващия метаболизъм и екскреция. Възстановяването може да бъде бързо, ако не са били инжектирани големи дози от активното вещество.

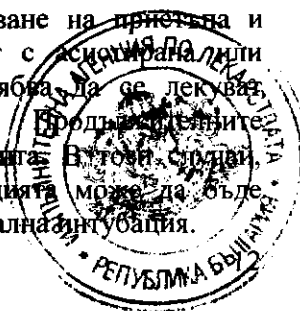
Сърдечно-съдова системна токсичност може да се наблюдава в тежки случаи и в общия случай се предшества от признаци на токсичност в централната нервна система. При пациенти, под тежка седация или под обща анестезия, могат да отсъстват продромални симптоми от страна на ЦНС. В резултат на високи системни концентрации на локалните анестетици може да се появят хипотония, брадикардия аритмия и даже сърдечен арест, но в редки случаи сърдечен арест се наблюдава без продромални симптоми от страна на ЦНС.

При деца, откриването на ранните признаци на локално-анестетична токсичност е възможно да бъде затруднено, когато блокът е направен по време на обща анестезия.

Лечение на острата токсичност

Ако се появят признаци на остра системна токсичност, инжектирането на локален анестетик трябва да се прекрати незабавно.

Лечението на пациенти със системна токсичност се състои в овладяване на приетата и осигуряване на адекватна вентилация с кислород, при необходимост с контролирана вентилация (дишане). Ако се появят конвулсии, те трябва да се лекуват своевременно чрез интравенозно инжектиране на антиконвулсант. Продължителните конвулсии могат да застрашат вентилацията и оксигенацията на пациента. В този случай, инжектирането на миорелаксант ще улесни вентилацията, и оксигенацията може да бъде контролирана. В такива ситуации може да се има предвид ранна ендотрахеална интубация.



След като конвулсиите са овладяни и е гарантирана подходящата вентилация на белите дробове, обикновено се изисква друго лечение. Ако е налице хипотония, обаче, е необходимо интравенозно да се приложи вазопресорен агент, за предпочитане с инотропен ефект, например ефедрин.

Ако настъпи циркулаторен колапс, незабавно трябва да започне кардиопулмонална реанимация. Оптималната оксигенация и вентилация, циркулаторното подпомагане, както и лечението на ацидозата са от жизненоважно значение.

Ако настъпи сърдечносъдова депресия (хипотония, брадикардия) трябва да се има предвид подходящо лечение с интравенозни течности, вазопресорни, инотропни средства и/или липидната емулсия. На децата трябва да се прилагат дози, съответстващи на тяхното тегло и възраст.

Сърдечният арест, причинен от бупивакаин може да бъде резистентен на електрическа дефибрилация и ресусцитацията може да изисква енергични и продължителни усилия.

Високата или обща спинална блокада, която е причинила парализа на дишането и хипотония по време на епидурална анестезия, трябва да се лекува чрез осигуряване и поддържане на свободни дихателни пътища и прилагане на кислород чрез асистирана или контролирана вентилация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Локални анестетици; амиди; АТС код: N01BB01

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Бупивакаиновият хидрохлорид е дълго действащ локален анестетик от амиден тип, притежаващ както анестетичен, така и аналгетичен ефект. Във високи дози той осъществява хирургична анестезия, докато при по-ниски дози осъществява сензорна блокада (аналгезия) с по-слабо изразен моторен блок.

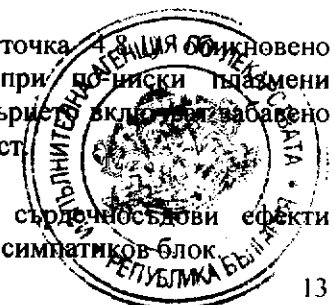
Началото и продължителността на локално-анестетичния ефект на бупивакаин зависи от дозата и мястото на приложение.

Бупивакаин, подобно на другите локални анестетици, обратимо блокира провеждането на импулсите по нервните влакна чрез предотвратяване на инфлукса на натриеви йони през клетъчната мембрана на нервните влакна. Натриевите канали на невроналната мембрана се считат за рецептор за молекулите на локалния анестетик.

Локалните анестетици могат да имат сходни ефекти върху други възбудими мембрани, например в мозъка и миокарда. Ако твърде големи количества от лекарството достигнат системното кръвообращение, могат да се появят симптоми и признаци на токсичност от страна на централната нервна и сърдечно-съдовата система.

Токсичността от страна на централната нервна система (виж точка 4.8) обикновено предхожда сърдечно-съдовите ефекти, тъй като се проявява при по-ниски плазмени концентрации. Директните ефекти на локалните анестетици върху сърдечно-съдовата система включват забавено провеждане, отрицателен инотропен ефект и евентуален сърдечен арест.

След епидурално приложение могат да се появят индиректни сърдечно-съдови ефекти (хипотония, брадикардия), в зависимост от степента на съпътстващия симпатиков блок.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бупивакаин има рКа 8,2 и коефициент на разпределение на 346 (25°C, n-октанол/фосфатен буфер, рН 7,4). Метаболитите притежават фармакологична активност, която е по-слаба от тази на бупивакаин.

Плазмената концентрация на бупивакаин зависи от дозата, начина на приложение и васкуларизацията на мястото на инжектиране.

Бупивакаин показва пълна и двуфазна абсорбция от епидуралното пространство с полуживот на двете фази от порядъка на 7 минути и 6 часа, съответно. Бавната абсорбция е скоростограничаване при елиминирането на бупивакаин, което обяснява защо привидният полуживот след епидурално приложение е по-дълъг от този след интравенозно приложение.

Разпределение и елиминиране

Бупивакаин има общ плазмен клирънс 0,58 l/min, обем на разпределение в равновесно състояние 73 l, терминален полуживот 2,7 часа и среден чернодробен елиминационен капацитет 0,38 след интравенозно приложение. В плазмата се свързва предимно с α_1 -кисел гликопротеин, с плазмено свързване 96%. Клирънсът на бупивакаин се дължи почти изцяло на чернодробния метаболизъм и е по-чувствителен към промените в присъщата на чернодробните ензими функция, която до чернодробна перфузия.

Педиатрична популация

При деца фармакокинетиката е подобна на тези при възрастни.

По време на непрекъснатата епидурална инфузия е наблюдавано увеличение на общата плазмена концентрация. Това е свързано с постоперативно повишение на α_1 -киселия гликопротеин. Несвързаната, т.е. фармакологично активната концентрацията, е подобна преди и след операцията.

Бупивакаин лесно преминава през плацентата и равновесието по отношение на несвързаната концентрация се достига бързо. Степента на плазменото протеиново свързване във фетуса е по-ниска, отколкото при майката, което води до по-ниски на плазмени концентрации във фетуса.

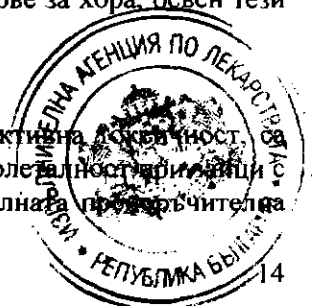
Бупивакаин се метаболизира екстензивно в черния дроб, предимно чрез ароматно хидроксилиране до 4-хидрокси-бупивакаин и N-дезалкилиране до PPX, като и двете реакции са медирирани от цитохром P4503A4. За 24 часа около 1% от бупивакаин се отделя в урината като непроменено лекарство, а около 5% като PPX. По време на и след продължително приложение на бупивакаин, плазмените концентрации на PPX и 4-хидрокси-бупивакаин са ниски в сравнение с изходното лекарство.

5.3 Предклинични данни за безопасност

На базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, остра и субхронична токсичност, неклиничните данни не показват особени рискове за хора, освен тези които вече са упоменати в другаде в настоящия документ.

Мутагенният и канцерогенният потенциал на бупивакаин не е определен.

Бупивакаинът преминава през плацентата. При проучвания за репродуктивна токсичност, отбелязани понижена преживяемост на потомството на плъхове и ембрионална леталност при майки с бупивакаин в дози, които са надвишавали пет или девет пъти максималната препоръчителна



дневна доза при хора. Проучване при резус маймуни предполага променено постнатално поведение след излагане на бупивакаин при раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разреждане: Химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 7 дни при 20°C - 25°C в опаковки, несъдържащи PVC. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разтварянето/разреждането (и т.н.) не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни стъклени ампули тип I и прозрачни стъклени флакони тип I с гумена запушалка и отчупващо се капаче.

Бупивакаин Акорд 5 mg/ml инжекционен разтвор:

- Ампули от 2 ml с два оранжеви пръстена, предлагат се в опаковки по 5 и 10 ампули.
- Ампули от 4 ml с червена линия, предлагат се в опаковки по 5 и 10 ампули.
- Ампули от 5 ml със синя линия, предлагат се в опаковки по 5 и 10 ампули.
- Флакони от 20 ml с хлоробутилова гумена запушалка и червено отчупващо се капаче, предлагат се в опаковка от 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Да се използва незабавно след отваряне.

Трябва да се използват само бистри разтвори, практически
Неизползваните количества от разтвора трябва да се изхвърлят.

Метод за получаване на концентрация от 1,25 mg/ml:

Бупивакаин Акорд 5 mg/ml инжекционен разтвор:



- Изтеглете 125 ml разредител от 500 ml банка/бутилка, несъдържаща PVC, и инжектирайте 125 ml бупивакаин 5 mg/ml инжекционен разтвор в нея, за получаване на крайна концентрация 1,25 mg/ml.
- Банката/бутилката с разредения разтвор трябва леко да се разклати за постигане на хомогенност на лекарството.

Метод за получаване на концентрация от 2,5 mg/ml:

Бупивакаин Акорд 5 mg/ml инжекционен разтвор:

- Изтеглете 250 ml разредител от 500 ml банка/бутилка, несъдържаща PVC, и инжектирайте 250 ml бупивакаин 5 mg/ml инжекционен разтвор в нея, за получаване на крайна концентрация 2,5 mg/ml.
- Банката/бутилката с разредения разтвор трябва леко да се разклати за постигане на хомогенност на лекарството.

Бупивакаин е съвместим при смесване с 0,9% w/v (9 mg/ml) инжекционен разтвор на натриев хлорид и разтвор на Рингер лактат. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него лекарствен трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20170111

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21.03.2017 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2021 г.

