

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2,5 mg/ml:

Jeden ml obsahuje 2,5 mg bezvodého bupivakaíniium-chloridu.

5-mililitrová ampulka obsahuje monohydrát bupivakaíniium-chloridu, čo zodpovedá 12,5 mg bezvodého bupivakaíniium-chloridu.

10-mililitrová ampulka obsahuje monohydrát bupivakaíniium-chloridu, čo zodpovedá 25 mg bezvodého bupivakaíniium-chloridu.

20-mililitrová ampulka obsahuje monohydrát bupivakaíniium-chloridu, čo zodpovedá 50 mg bezvodého bupivakaíniium-chloridu.

5 mg/ml:

Jeden ml obsahuje 5 mg bezvodého bupivakaíniium-chloridu.

5-mililitrová ampulka obsahuje monohydrát bupivakaíniium-chloridu, čo zodpovedá 25 mg bezvodého bupivakaíniium-chloridu.

10-mililitrová ampulka obsahuje monohydrát bupivakaíniium-chloridu, čo zodpovedá 50 mg bezvodého bupivakaíniium-chloridu.

20-mililitrová ampulka obsahuje monohydrát bupivakaíniium-chloridu, čo zodpovedá 100 mg bezvodého bupivakaíniium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml injekčného roztoku Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml obsahuje 0,144 mmol (3,31 mg) sodíka.

Jeden ml injekčného roztoku Bupivacaine Noridem 5 mg/ml obsahuje 0,144 mmol (3,31 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok

pH: 4,0–6,5

Osmolalita: 270–320 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bupivacaine Noridem je indikovaný na:

- Chirurgickú anestéziu u dospelých a detí starších ako 12 rokov.
- Akútnu liečbu bolesti u dospelých, dojčiat a detí starších ako 1 rok.

Bupivacaine Noridem sa používa na predĺženie lokálnej anestézie pri perkutánnej infiltrácii, intraartikulárnej blokáde, periférnej nervovej blokáde a centrálnej nervovej blokáde (kaudálna alebo epidurálna). Bupivacaine Noridem sa tiež používa na uvoľnenie pôrodných bolestí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa mení a závisí od oblasti, ktorá sa má znecitlivieť, ďalej od vaskularity tkanív, počtu neuronálnych segmentov, ktoré sa majú blokovať, individuálnej tolerancie a techniky anestézie.

Podľa doterajších skúseností sa podáva jednorazová dávka do 150 mg bupivakaínium-chloridu. Následne sa môžu použiť dávky až do 50 mg každé 2 hodiny. Maximálna dávka 2 mg/kg sa nesmie prekročiť v žiadnom zo štvorhodinových intervalov.

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov

V nasledujúcej tabuľke je uvedený návod na dávkovanie pri najpoužívanejších technikách u priemerného dospelého človeka. Údaje uvedené v tabuľke vyjadrujú predpokladané priemerné dávkovanie. Vzhľadom na špecifické techniky blokád, ako aj na individuálne potreby pacientov je potrebné brať do úvahy niektoré ďalej uvedené faktory.

Pri dlhotrvajúcich blokádach, buď pri kontinuálnej infúzii alebo opakovanom bolusovom podaní, je treba vziať do úvahy zvýšenie rizika dosiahnutia toxických plazmatických koncentrácií, resp. lokálneho poškodenia nervu.

Pri výpočte optimálnej dávky lokálneho anestetika sú veľmi dôležité klinické skúsenosti lekára a znalosť fyzického stavu pacienta. Má sa použiť najnižšia dávka potrebná na dosiahnutie adekvátnej anestézie. Vyskytujú sa individuálne rozdiely v nástupe účinku a dĺžke trvania anestézie.

Tabuľka 1 Odporúčané dávkovanie pre dospelých

	Koncentrácia mg/ml	Objem ml	Dávka mg	Začiatok účinku min.	Trvanie účinku hod. ⁷⁾
CHIRURGICKÁ ANESTÉZIA					
Lumbálne epidurálne podanie ¹⁾					
Operácia	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Lumbálne epidurálne podanie ¹⁾					
Cisársky rez	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Torakálne epidurálne podanie ¹⁾					
Operácia	2,5	5–15	12,5–37,5	10–15	1,5–2
	5,0	5–10	25–50	10–15	2–3
Kaudálna epidurálna blokáda ¹⁾					
	2,5	20–30	50–75	20–30	1–2
	5,0	20–30	100–150	15–30	2–3
Blokáda veľkých nervov ²⁾					
(napr. brachiálny, femorálny, ischiadický plexus)	5,0	10–35	50–175	15–30	4–8
Zvodová (regionalna) blokáda					
(napr. blokády menších nervov a infiltrácia)	2,5	< 60	< 150	1–3	3–4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1–10	3–8

LIEČBA AKÚTNEJ BOLESTI	Koncentrácia mg/ml	Objem ml	Dávka mg	Začiatok účinku min.	Trvanie účinku hod.⁷⁾
Lumbálne epidurálne podanie					
Intermitentné podanie ³⁾ (napr. liečba pooperačnej bolesti)	2,5	6–15; minimálny interval 30 minút	15–37,5 minimálny interval 30 minút	2–5	1–2
Lumbálne epidurálne podanie					
Kontinuálna infúzia ⁴⁾	1,25	10–15/h	12,5–18,8/h	-	-
	2,5	5–7,5/h	12,5–18,8/h	-	-
Lumbálne epidurálne podanie					
Kontinuálna infúzia, úľava bolesti ⁴⁾	1,25	5–10/h	6,25–12,5/h	-	-
Torakálne epidurálne podanie					
Kontinuálna infúzia ⁴⁾	1,25	5–10/h	6,3–12,5/h	-	-
	2,5	4–7,5/h	10–18,8/h	-	-
Intraartikulárna blokáda ^{6,7)}					
(napr. po artroskopii kolena)	2,5	≤ 40	≤ 100 ⁵⁾	5–10	2–4 h po vyplavení
Zvodová (reionalna) blokáda					
(napr. blokády menších nervov a infiltrácia)	2,5	≤ 60	≤ 150	1–3	3–4

¹⁾ Dávka vrátane testovacej dávky.

²⁾ Dávka pre blokády veľkých nervov sa má upraviť v súlade s miestom podania a stavom pacienta. Blokády interskalenického a supraklavikulárneho brachiálneho plexu môžu byť spojené s vyššou frekvenciou výskytu závažných nežiaducich účinkov bez ohľadu na použité lokálne anestetikum, pozri tiež časť 4.4.

³⁾ Celková dávka ≤ 400 mg/24 hod.

⁴⁾ Toto riešenie sa často používa pri epidurálnom podaní v kombinácii s vhodným opiátom na zvládnutie bolesti. Celková dávka ≤ 400 mg/24 hod.

⁵⁾ Ak sa tomu istému pacientovi podáva bupivakaín aj pri iných lekárskejších postupoch, nesmie sa presiahnuť celková dávka 150 mg.

⁶⁾ Vyskytli sa postmarketingové údaje chondrolýzy u pacientov dostávajúcich pooperačnú intraartikulárnu kontinuálnu infúziu lokálnych anestetík. Bupivakaín nie je schválený pre túto indikáciu (pozri tiež časť 4.4).

⁷⁾ Bupivakaín bez adrenalínu.

Všeobecne platí, že na dosiahnutie chirurgickej anestézie (napr. epidurálne podanie) je potrebné podať vyššie koncentrácie a dávky lokálneho anestetika. Na menej intenzívnu blokádu (napr. analgézia v pôrodničtve) sa používajú nižšie koncentrácie. Objem podaného lokálneho anestetika ovplyvňuje rozsah rozšírenia lokálnej anestézie.

Aby sa zabránilo intravaskulárnej injekcii, treba opakovať aspiráciu pred podaním a počas podávania hlavnej dávky, ktorá sa má injektovať pomaly a v stúpajúcich dávkach s rýchlosťou 25 – 50 mg/min za starostlivého sledovania vitálnych funkcií pacienta a udržiavania verbálneho kontaktu. Neúmyselná intravaskulárna aplikácia sa prejaví prechodným zrýchlením pulzovej frekvencie a náhodné

intratekálne podanie sa prejaví príznakmi spinálnej blokády. Ak sa objavia toxické príznaky, podanie sa musí okamžite zastaviť (pozri časť 4.8).

Doterajšie skúsenosti nasvedčujú tomu, že dávku 400 mg podanú v priebehu 24 hodín toleruje priemerný dospelý človek dobre.

Pediatrická populácia od 1 do 12 rokov

Postupy v pediatickej regionálnej anestézii sa majú vykonávať kvalifikovanými lekármi, ktorí sú oboznámení s touto populáciou a technikami.

Dávky uvedené v tabuľke sa majú považovať za odporúčané dávky pre detských pacientov. Môžu sa vyskytnúť individuálne rozdiely. U detí s vysokou telesnou hmotnosťou je často potrebné postupné znižovanie dávky a má vychádzať z ideálnej telesnej hmotnosti. Faktory ovplyvňujúce jednotlivé typy nervových blokády, podobne ako individuálne potreby pacientov sú popísané v odborných učebniciach.

Pre adekvátnu anestéziu sa má použiť najnižšia požadovaná dávka.

Tabuľka 2 Odporúčané dávkovanie u detí vo veku 1 až 12 rokov

	Koncentrácia mg/ml	Objem ml/kg	Dávka mg/kg	Začiatok účinku min.	Trvanie účinku Hod.
LIEČBA AKÚTNEJ BOLESTI (peroperačnej a pooperačnej)					
Kaudálne epidurálne podanie	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Lumbálne epidurálne podanie	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Torakálne epidurálne podanie ^b	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Zvodová (regionálna) blokáda (napr. blokády menších nervov a infiltrácia)	2,5		0,5–2,0		
	5,0		0,5–2,0		
Periférne nervové bloky (napr. ilioinguinálny- iliohypogastrický)	2,5		0,5–2,0	^{b)}	
	5,0		0,5–2,0	^{b)}	

^{a)} Torakálne epidurálne bloky sa musia podať stúpajúcou dávkou, kým sa nedosiahne požadovaný stupeň anestézie.

^{b)} Nástup a trvanie blokov periférnych nervov závisí od typu blokády a podanej dávky.

Dávka u detí sa vyráta podľa telesnej hmotnosti dieťaťa; maximálna odporúčaná dávka je 2 mg/kg.

Aby sa zabránilo intravaskulárnej injekcii, aspirácia sa má opakovať pred podaním a počas podávania hlavnej dávky. Má sa aplikovať pomaly v postupne sa zvyšujúcich sa dávkach, najmä v oblasti lumbálnych a torakálnych epidurálnych trás, za neustáleho a dôsledného sledovania životných funkcií pacienta.

Peritonzilárna infiltrácia sa vykonala u detí starších ako 2 roky s bupivakaínom 2,5 mg/ml pri dávke 7,5–12,5 mg pre tonzilu.

Ilioinguinálne-iliohypogastrické bloky sa vykonali u detí vo veku 1 rok alebo starších s bupivakaínom 2,5 mg/ml v dávke 0,1–0,5 ml/kg, čo zodpovedá 0,25–1,25 mg/kg. Deti vo veku 5 rokov alebo staršie dostali bupivakaín 5 mg/ml v dávke 1,25–2 mg/kg.

Pre blokády penisu sa použil bupivakaín 5 mg/ml pri celkových dávkach 0,2–0,5 ml/kg, čo zodpovedá 1–2,5 mg/kg.

Bezpečnosť a účinnosť lieku Bupivacaine Noridem s adrenalínom alebo bez neho u detí vo veku < 1 rok neboli stanovené. K dispozícii sú iba obmedzené údaje.

Bezpečnosť a účinnosť intermitentnej epidurálnej bolusovej injekcie alebo kontinuálnej infúzie neboli stanovené. K dispozícii sú iba obmedzené údaje.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na lokálne anestetiká amidového typu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- intravenózna regionálna anestézia (Bierov blok);
- pôrodnický paracervikálny blok.

Epidurálna anestézia bez ohľadu na použité anestetikum má svoje vlastné kontraindikácie, ktoré zahŕňajú:

- aktívne ochorenie centrálného nervového systému, ako je meningitída, poliomyelitída, intrakraniálne krvácanie, subakútne kombinovaná degenerácia miechy z dôvodu pernicioznej anémie, cerebrálne tumory, otrava krvi (septikémia), nedávne zranenie chrbtice a spinálne tumory;
- tuberkulózu miechy;
- pyogénnu infekciu kože v mieste lumbálnej punkcie;
- kardiogénny alebo hypovolemický šok;
- koagulačné poruchy/ochorenia alebo prebiehajúcu antikoagulačnú liečbu.

Roztoky bupivakaínium-chloridu sú kontraindikované pri injekčnom podaní do zapálených alebo infikovaných oblastí.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas podávania bupivakaínu na epidurálnu anestéziu alebo blokádu periférnych nervov boli hlásené prípady zastavenia činnosti srdca, pričom pokusy o resuscitáciu boli ťažké a trvali dlho, kým pacient odpovedal. V niektorých prípadoch bola resuscitácia ťažká alebo nemožná, hoci bola vykonaná správne.

Rovnako ako všetky lokálne anestetiká, aj bupivakaín môže mať akútne toxické účinky na centrálny nervový systém a kardiovaskulárny systém, ak sa používa na lokálnu anestéziu, ktorá má za následok vysoké koncentrácie lieku v krvi. Jedná sa predovšetkým o prípad neúmyselného intravaskulárneho podania alebo podania do vysoko vaskularizovaných oblastí. V súvislosti s vysokými systémovými koncentraciami bupivakaínu boli hlásené ventrikulárna arytmia, ventrikulárna fibrilácia, náhly kardiovaskulárny kolaps a úmrtie.

Adekvátne resuscitačné vybavenie má byť dostupné, keď sa podáva lokálna alebo celková anestézia. Zodpovedný lekár má vykonať nevyhnutné kroky, aby sa predišlo intravaskulárnej injekcii (pozri časť 4.2).

Pred akoukoľvek nervovou blokádou sa musí zabezpečiť intravenózne prístup pre resuscitačné účely. Lekári majú byť školení v príslušnej technike, ktorá sa bude používať, ako aj v oblasti diagnostiky a liečby prejavov nežiaducich účinkov, systémovej toxicity alebo iných komplikácií (pozri časť 4.8 a 4.9).

Blokády veľkých periférnych nervov môžu vyžadovať podanie veľkého objemu lokálneho anestetika do silne vaskularizovaných oblastí, často v blízkosti veľkých ciev, kde je zvýšené riziko intravaskulárneho podania a/alebo rýchlej systémovej absorpcie, čo môže viesť k vysokým plazmatickým koncentraciám.

Predávkovanie alebo náhodné intravenózne podanie môže vyvolať toxické reakcie.

Injekcia opakovaných dávok bupivakaínium-chloridu môže spôsobiť signifikantné zvýšenia v hladinách krvi s každou opakovanou dávkou pre pomalú kumuláciu liečiva. Tolerancia kolíše vo vzťahu k stavu pacienta.

Hoci je regionálna anestézia často optimálnou anestetickou technikou, niektorí pacienti vyžadujú zvláštnu pozornosť za účelom zníženia rizika závažných nežiaducich účinkov:

- starší pacienti a pacienti v zlom celkovom stave majú dostať znížené dávky úmerné ich fyzickému stavu;
- pacienti s parciálnym alebo kompletným blokom vedenia srdcového vzruchu – na základe faktu, že lokálne anestetiká môžu spomaliť vedenie vzruchu v myokarde;
- bupivakaínium-chlorid sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s epilepsiou, pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s ťažkou renálnou dysfunkciou;
- pacientky v pokročilom štádiu tehotenstva.
- Pacienti súbežne liečení antiarytmikami III. triedy (napr. amiodarón) majú byť pod starostlivým dohľadom a monitoringom EKG, nakoľko účinky na srdce môžu byť aditívne.
- U pacientov alergických na lokálne anestetiká na báze esterov (prokaín, tetrakaín, benzokaín a pod.) sa nepreukázala skrížená citlivosť na liečivá amidového typu, ako je bupivakaín.
- Niektoré postupy lokálnej anestézie môžu byť spojené so závažnými nežiaducimi účinkami bez ohľadu na použité lokálne anestetikum.
- Na epidurálnu anestéziu u pacientov s poruchou kardiovaskulárnej funkcie sa majú lokálne anestetiká používať opatrne, pretože nemusia tak účinne kompenzovať funkčné zmeny súvisiace s predĺžením A-V vedenia vyvolaného týmito liekmi.
- Fyziologické účinky vyvolané centrálnou nervovou blokadou sú výraznejšie, ak je prítomná hypotenzia. Počas epidurálnej anestézie sa u pacientov s hypovolémiou z akejkoľvek príčiny môže rozvinúť náhla a závažná hypotenzia. U pacientov s neliečenou hypovolémiou alebo signifikantne poškodeným venóznym obratom sa preto epidurálna anestézia má používať opatrne alebo sa jej treba vyhnúť.
- Retrobulbárne injekcie môžu veľmi zriedkavo dosiahnuť až ku kraniálnemu subarachnoidálnemu priestoru lebky a vyvolať dočasnú slepotu, kardiovaskulárny kolaps, apnoe, kŕče a pod.
- Retrobulbárne a peribulbárne injekcie lokálnych anestetík nesú so sebou malé riziko trvalého poškodenia funkcie okohybných svalov. Primárnymi príčinami sú trauma a/alebo lokálne toxický účinok na svaly a/alebo nervy. Závažnosť takýchto reakcií tkanív závisí od stupňa traumy, koncentrácie lokálneho anestetika a dĺžky trvania expozície tkaniva lokálnemu anestetiku. Z tohto dôvodu, tak ako pri aplikácii akéhokoľvek lokálneho anestetika, sa má vždy použiť najnižšia účinná koncentrácia a dávka lokálneho anestetika.
- Pridanie vazokonstrikčne pôsobiacich látok môže vystupňovať reakcie tkaniva, a preto sa tieto majú použiť iba v skutočne indikovaných prípadoch.
- Nízke dávky lokálnych anestetík injekčne podaných do oblasti hlavy a krku vrátane retrobulbárnej, dentálnej blokády a blokády hviezdicovitého ganglia môžu viesť k systémovej toxicite spôsobenej neúmyselným intraarteriálnym podaním.
- Injekcie adrenalínu, ktoré obsahujú bupivakaín a sú podávané v oblastiach koncových artérií
- (napr. blokáda penisu, Oberstova blokáda) môžu spôsobiť nekrózu ischemického tkaniva.
- Vyskytli sa postmarketingové údaje chondrolýzy u pacientov užívajúcich pooperačnú intraartikulárnu kontinuálnu infúziu lokálnych anestetík. Väčšina hlásených prípadov chondrolýzy sa týkala ramenného kĺbu. Príčinná súvislosť nebola stanovená vzhľadom na mnohé faktory, ktoré k tomu prispievajú, a vzhľadom na rozporuplnosť v odbornej literatúre týkajúcu sa mechanizmu pôsobenia. Intraartikulárna kontinuálna infúzia nie je schválenou indikáciou pre Bupivacaine Noridem.
- Epidurálna anestézia bez ohľadu na typ použitého lokálneho anestetika môže spôsobiť hypotenziu a bradykardiu, s ktorými treba rátať, a treba podniknúť vhodné opatrenia. Ak sa rozvinie hypotenzia, treba ju liečiť ihneď sympatomimetikami intravenózne a liečbu opakovať podľa potreby. U pacientov s masívnym ascitom, rozsiahlym abdominálnym tumorom alebo u pacientok v neskorej gravidite môže závažná hypotenzia kvôli hemoragii alebo dehydratácii alebo aortokaválnej oklúzii vyústiť do hypovolémie. U pacientov s dekompenzáciou srdca treba predísť výraznej hypotenzii.

- Počas epidurálnej anestézie sa u pacientov s hypovolémiou z akejkoľvek príčiny môže rozvinúť náhla a závažná hypotenzia.
- Epidurálna anestézia môže vyvolať interkostálnu paralýzu a pacienti s pleurálnou efúziou môžu trpieť respiračnými ťažkosťami. V pooperačnom období môže septikémia zvýšiť riziko vzniku tvorby intraspínálneho abscesu.
- Pri intraartikulárnom injekčnom podaní bupivakaínu je potrebná opatrnosť v prípade podozrenia na čerstvú závažnú intraartikulárnu traumu alebo rozsiahle obnažené plochy vytvorené v kĺbe pri chirurgickom zákroku, nakoľko môže dôjsť k urýchlenej absorpcii a následne zvýšeným plazmatickým koncentráciám.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť prípravku Bupivacaine Noridem u detí vo veku < 1 rok sa nestanovila. K dispozícii sú iba obmedzené údaje.

Použitie bupivakaínu pre intraartikulárnu blokádu u detí vo veku 1 až 12 rokov nebolo zdokumentované.

Použitie bupivakaínu pre hlavné blokácie nervov u detí vo veku 1 až 12 rokov nebolo zdokumentované.

Pri epidurálnej anestézii detí sa majú podávať stúpajúce dávky úmerné ich veku a hmotnosti, a to obzvlášť pri epidurálnej anestézii v torakálnej oblasti, ktoré môžu vyústiť do závažnej hypotenzie a respiračnej nedostatočnosti.

5-mililitrové ampulky:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

10-mililitrové a 20-mililitrové ampulky:

Tento liek obsahuje 3,31 mg sodíka na 1 ml, čo zodpovedá 0,17 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bupivacaine Noridem sa má podávať opatrne pacientom, ktorým sa aplikujú iné lokálne anestetiká alebo liečivá štruktúrne podobné lokálnym anestetikám amidového typu, napr. niektoré antiarytmiká, ako je lidokaín a mexiletín, pretože systémové toxické účinky sú aditívne.

Špecifické interakčné štúdie s bupivakaínom a antiarytmikami III. triedy (napr. amiodarón) neboli vykonané, pri súbežnom podávaní týchto liekov je však potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Nie sú známe interakcie v pediatrickej populácii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne alebo existujú len obmedzené údaje (menej ako 300 výsledkov od tehotných žien) o používaní bupivakaínu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Injekcie bupivakaínu sa počas gravidity môžu použiť len vtedy, ak potenciálny prínos opodstatňuje potenciálne riziko pre plod.

Fetálne nežiaduce účinky spôsobené lokálnymi anestetikami, ako je fetálna bradykardia, acidóza a tlmenie centrálného nervového systému, sa zdajú byť najvýraznejšie v anestézii paracervikálneho bloku. Takéto účinky môžu byť spôsobené vysokými koncentráciami anestetík, ktoré sa dostávajú do plodu. (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Bupivakaín sa vylučuje do materského mlieka v malom množstve a je orálne zle absorbovaný, takže sa nepredpokladajú žiadne nežiaduce účinky u dojčených detí. Preto je možné dojčiť po anestézii bupivakaínom. Na základe najnovších údajov z literatúry môžu matky s normálne narodenými alebo staršími dojčatami všeobecne pokračovať v dojčení, akonáhle sú hore, stabilné a s plnou pozornosťou. Je však potrebné venovať pozornosť predčasne narodeným deťom a deťom s rizikom apnoe, hypotónia a hypotenzia, ktoré by mohli byť citlivejší na malé množstvo bupivakaínu, a preto je potrebné ich starostlivo sledovať, najmä počas prvých 24 hodín po aplikácii bupivakaínu matke.

Fertilita

Neexistujú údaje o účinku bupivakaíniu-chloridu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bupivacaine Noridem má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Okrem priameho anestetického účinku môžu lokálne anestetiká veľmi mierne ovplyvňovať mentálne funkcie a koordináciu dokonca aj pri chýbaní zjavného účinku na toxicitu CNS a môžu dočasne zhoršovať lokomóciu a pozornosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Náhodné intratekálne injekčné podanie môže spôsobiť veľmi hlbokú spinálnu anestéziu s apnoe a ťažkou hypotenziou.

Profil nežiaducich účinkov lieku Bupivacaine Noridem je podobný ako u iných lokálnych anestetík s dlhotrvajúcim účinkom. Nežiaduce účinky vyvolané liekom samotným sa dajú ťažko rozoznať od fyziologických účinkov nervovej blokády (napr. pokles krvného tlaku, bradykardia) a udalostí vyvolaných priamo (napr. nervová trauma), či nepriamo (napr. epidurálny absces) vpichom ihlou.

Neurologické poškodenie je zriedkavým, ale dobre diagnostikovateľným následkom regionálnej a predovšetkým epidurálnej a spinálnej anestézie. Môže k nemu dôjsť z viacerých príčin, napr. priamym poranením miechy alebo miechových nervov, následkom syndrómu prednej spinálnej artérie, injekciou dráždivej látky alebo nesterilného roztoku. Tieto môžu vyústiť do lokalizovaných oblastí parestézie alebo anestézie, motorickej slabosti, straty kontroly nad sfinkterom a paraplégie. Zriedkavo môžu byť trvalé.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie, ktoré sa považujú za pravdepodobne súvisiace s liečbou liekom Bupivacaine Noridem hlásené z klinických štúdií s podobnými liekmi a z postmarketingových skúseností, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 3

Tabuľka nežiaducich liekových reakcií (Adverse Drug Reactions, ADR)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia Klasifikácia	Nežiaduca lieková reakcia
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Alergické reakcie, anafylaktická reakcia/šok (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	Parestézia, závrat
	Menej časté	prejavy a príznaky toxicity CNS (krče, parestézia okolo úst, znížená citlivosť jazyka, zvýšená citlivosť sluchu, poruchy zraku, strata vedomia, tremor, závrat, tinnitus, dyzartria, záškľby svalov)
	Zriedkavé	Neuropatia, poškodenie periférneho nervu, arachnoiditída, paréza a paraplégia
Poruchy oka	Zriedkavé	Diplopia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Bradykardia (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	Zástava srdca (pozri časť 4.4), srdcové arytmie
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypotenzia (pozri časť 4.4)
	Časté	Hypertenzia (pozri časť 4.5)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Útlm dýchania
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea
	Časté	Vracanie
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Retencia moču

Po opakovaných injekciách alebo po dlhodobých infúziách lieku Bupivacaine Noridem sa pozorovala hepatálna dysfunkcia s reverzibilnými zvýšeniami hodnôt sérovej ALT, AST, alkalickéj fosfatázy a bilirubínu. Ak sa počas liečby liekom Bupivacaine Noridem spozorujú znaky hepatálnej dysfunkcie, liek treba vysadiť.

Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie u detí sú podobné tým u dospelých, u detí však môže byť obtiažne rozpoznať včasné príznaky toxicity lokálneho anestetika v prípadoch, keď sa robí blokáda počas celkovej anestézie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.*

4.9 Predávkovanie

Náhodné intravaskulárne podanie lokálneho anestetika môže vyvolať okamžité (v priebehu niekoľkých sekúnd až minút) systémové toxické reakcie. V prípade predávkovania sa systémová toxicita objaví neskôr (15 – 60 minút po podaní) z dôvodu pomalšieho nárastu koncentrácie lokálneho anestetika v krvi.

Akútna systémová toxicita

Systémové toxické reakcie postihujú hlavne centrálny nervový systém a kardiovaskulárny systém. Tieto reakcie sú vyvolané vysokými koncentráciami lokálneho anestetika v krvi, ku ktorým môže dôjsť pri (náhodnej) intravaskulárnej injekcii, predávkovaní alebo výnimočne rýchlej absorpcii z intenzívne vaskularizovaných oblastí (pozri časť 4.4). Reakcie CNS sú podobné u všetkých lokálnych anestetík amidového typu; zatiaľ čo reakcie kardiovaskulárneho systému sú väčšmi závislé od lieku, a to z hľadiska kvantitatívneho i kvalitatívneho.

Toxické účinky na CNS sa prejavujú ako prejavy a príznaky so zvyšujúcim sa stupňom závažnosti. Prvými príznakmi sú zvyčajne závrat, parestézia v okolí úst, znížená citlivosť jazyka, hyperakúzia, tinnitus a poruchy zraku. Dyzartria, trhanie vo svaloch alebo svalový tras sú závažnejšie a predchádzajú nástupu celkových kŕčov. Tieto príznaky sa nesmú zamieňať za neurotické správanie. Bezvedomie a záchvat „grand mal“ môže trvať niekoľko sekúnd až minút. Následkom kŕčov, zvýšenej svalovej aktivity a zhoršenej ventilácie rýchlo dochádza k rozvoju hypoxie a k hyperkapnii. V ťažkých prípadoch môže vzniknúť apnoe. Acidóza, hyperkaliémia, hypokaliémia a hypoxia prehlbujú a predlžujú toxický účinok lokálnych anestetík.

Odoznievanie intoxikácie nastáva v dôsledku redistribúcie lokálneho anestetika z CNS, jeho následnej metabolizácie a vylučovania. Ak nebolo podané veľké množstvo anestetika, zotavenie je rýchle.

Príznaky kardiovaskulárnej toxicity sa pozorujú v závažných prípadoch a zvyčajne nasledujú až po prejavoch toxicity na CNS. U pacientov užívajúcich silné sedatíva alebo u pacientov, ktorým sa podávajú celkové anestetiká, môžu prodromálne príznaky centrálnej toxicity chýbať. Následkom vysokých systémových koncentrácií lokálneho anestetika môže dôjsť k hypotenzii, bradykardii, arytmiám, prípadne k zastaveniu činnosti srdca. V zriedkavých prípadoch sa zastavenie činnosti srdca vyskytlo bez prodromálnych príznakov CNS.

V prípadoch, ak sa blokáda podáva počas celkovej anestézie, môžu byť u detí ťažko detekovateľné skoré prejavy toxicity lokálneho anestetika..

Liečba akútnej toxicity

Ak sa objavia príznaky akútnej systémovej toxicity, injekcia lokálneho anestetika sa musí ihneď zastaviť.

Liečba pacienta s príznakmi systémovej toxicity pozostáva z utlmenia kŕčov a zaistenia dostatočnej ventilácie kyslíkom, ak je to nevyhnutné asistovanou alebo kontrolovanou ventiláciou (respiráciou). Ak dôjde ku vzniku kŕčov, treba ich liečiť rýchlo podaním intravenózneho injekcie antikonvulzantu. Dlhotrvalé kŕče môžu zhoršiť ventiláciu a okysličenie pacienta. V tomto prípade uľahčí ventiláciu podanie injekcie myorelaxancia a a je možné regulovať okysličenie. V takýchto situáciách sa musí zvážiť včasná endotracheálna intubácia.

Keď kŕče dostaneme pod kontrolu a zaistí sa dostatočná ventilácia pľúc, vo všeobecnosti sa nevyžaduje žiadna ďalšia liečba. Ak je však prítomná hypotenzia, má sa podať intravenózne vazopresor, prednostne s inotropnou účinnosťou, napr. efedrín.

V prípade výskytu kardiovaskulárnej depresie (hypotenzia, bradykardia) sa má zvážiť primeraná liečba intravenóznymi tekutinami, vazopresormi, liečivami s inotropným účinkom a/alebo lipidovou emulziou. Deťom sa majú podávať dávky zodpovedajúce ich veku a hmotnosti.

Ak dôjde k zastaveniu cirkulácie, okamžite sa má začať s kardiopulmonálnou resuscitáciou. Optimálna oxygenácia, ventilácia a podpora cirkulácie, ako aj liečba acidózy sú životne dôležitými opatreniami.

Zastavenie činnosti srdca v dôsledku liečby liekom Bupivacaine Noridem môže byť rezistentné na elektrickú defibriláciu a môže vyžadovať prolongované resuscitačné úsilie.

Veľká alebo úplná spinálna blokáda vyvolávajúca respiračnú paralýzu a hypotenziu počas epidurálnej anestézie sa má liečiť zaistením a udržaním priechodnosti dýchacích ciest pacienta a podaním kyslíka kontrolovanou ventiláciou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lokálne anestetiká, amidy; ATC kód: N01BB01.

Mechanizmus účinku a Farmakodynamické účinky

Bupivakaínium-chlorid je dlhodobo pôsobiace lokálne anestetikum amidového typu s anestetickým aj analgetickým účinkom. Vo vysokých dávkach vyvoláva chirurgickú anestéziu, kým v nižších dávkach vyvoláva senzorickú blokádu (analgézia) s menej výraznou motorickou blokádou.

Začiatok a dĺžka lokálneho anestetického účinku bupivakaínu závisí od dávky a miesta podania.

Bupivakaín, podobne ako iné lokálne anestetiká, vyvoláva reverzibilnú blokádu šírenia sa nervového impulzu nervovými vláknami tým, že zabraňuje vstupu iónov sodíka cez bunkovú membránu nervových vlákien. Sodíkové kanály membrán nervových buniek sa považujú za receptory pre molekuly lokálneho anestetika.

Lokálne anestetiká môžu mať podobné účinky aj na iné excitabilné membrány, napr. v mozgu a v myokarde. Ak sa do cirkulácie dostane veľké množstvo týchto látok, môžu sa objaviť prejavy a príznaky toxicity zo strany CNS a kardiovaskulárneho systému.

Toxické pôsobenie na CNS (pozri časť 4.8) sa obyčajne prejaví skôr ako toxické pôsobenie na kardiovaskulárny systém, nakoľko k nemu dochádza pri nižších plazmatických koncentráciách. Medzi priame účinky lokálnych anestetík na srdce patrí negatívne dromotropný a negatívne inotropný efekt až zastavenie činnosti srdca.

Po epidurálnej aplikácii – v závislosti od rozsahu sprievodnej sympatickej blokády – sa môžu prejaviť nepriame účinky na kardiovaskulárny systém (hypotenzia, bradykardia).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rýchlosť absorpcie bupivakaínu závisí od dávky, spôsobu podania a vaskularizácie miesta vpichu. Po aplikácii do interkostálneho priestoru je dosiahnutá najvyššia plazmatická koncentrácia (4 mg/l po dávke 400 mg) v závislosti od rýchlosti absorpcie, zatiaľ čo subkutánna injekcia do brucha vedie k najnižším plazmatickým koncentráciám.

U detí sa pozoruje rýchla absorpcia, ktorá vedie k vysokej plazmatickej koncentrácii v kaudálnom bloku (1 – 1,5 mg/l po dávke 3 mg/kg).

Bupivakaín vykazuje úplnú absorpciu bifázického charakteru z epidurálneho priestoru s polčasmi absorpcie 7 minút, resp. 6 hodín. Pomalá absorpcia je limitujúcim faktorom eliminácie bupivakaínu, čo vysvetľuje pomalšiu elimináciu bupivakaínu po epidurálnom v porovnaní s intravenóznym podaním.

Distribúcia a Eliminácia

Celkový plazmatický klírens bupivakaínu je 0,58 l/min, distribučný objem v ustálenom stave 73 l, terminálny polčas 2,7 h a pomer strednej hepatálnej extrakcie 0,4. Polčas počas vylučovania je u novorodencov až o 8 hodín dlhší ako u dospelých. Polčas rozpadu u detí starších ako 3 mesiace zodpovedá polčasu rozpadu u dospelých.

V plazme sa viaže prevažne na alfa-1-kyslý glykoproteín (96 %). Klírens bupivakaínu je takmer výhradne dôsledkom hepatálneho metabolizmu a je citlivejší na zmeny v samotnej funkcii hepatálnych enzýmov v porovnaní s perfúziou pečene.

U detí je farmakokinetika podobná ako u dospelých.

Zvýšenie celkovej plazmatickej koncentrácie bolo pozorované počas kontinuálnej epidurálnej infúzie. Súvisí to s pooperačným zvýšením koncentrácie alfa-1-kyslého glykoproteínu. Koncentrácia voľného, t.j. farmakologicky aktívneho liečiva je pred operáciou a po operácii podobná.

Bupivakaín ľahko prestupuje cez placentu a rýchlo dosahuje rovnovážny stav s hladinou voľného liečiva. Stupeň väzby na plazmatické proteíny je u plodu nižší ako u matky, čo má za následok zníženie celkovej plazmatickej koncentrácie u plodu.

Bupivakaín sa extenzívne metabolizuje v pečeni, predovšetkým aromatickou hydroxyláciou na 4-hydroxybupivakaín a N-dealkyláciou na 2,6-pipekolylylidín (PPX), pričom obe reakcie sú sprostredkované pomocou izoenzýmov 3A4 cytochrómu P450.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe predklinických štúdií zameraných na bezpečnostnú farmakológiu, akútnu a subchronickú toxicitu predklinické údaje neodhalili žiadne osobité riziká iné ako tie, ktoré sa už uvádzajú na inom mieste v tomto dokumente.

Mutagénny a karcinogénny potenciál bupivakaínu sa nezistil.

Bupivakaín prechádza placentou. V štúdiách reprodukčnej toxicity sa pozorovalo skrátené prežívanie mláďat potkanov a u králikov sa pozorovala embryoletalita pri dávkach bupivakaínu, ktoré boli päť- alebo deväťnásobkom maximálnej odporúčanej dennej dávky u ľudí. Štúdiá u opíc naznačuje narušené postnatálne správanie po expozícii bupivakaínu pri pôrode.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení sa má liek použiť okamžite.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím bola preukázaná počas 7 dní pri teplote 25 ± 2 °C a 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska, sa liek má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a spôsob uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ otvorenie/zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú sa v chladničke alebo v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení/zriedení lieku pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z polypropylénu s objemom 5 ml, 10 ml alebo 20 ml umiestnené v škatuľkách.
Veľkosť balenia po 5, 10 a 50 ampulkách.

Ampulky z polypropylénu s objemom 5 ml, 10 ml alebo 20 ml, umiestnené jednotlivo v blistri z polypropylénu. Blistre sú umiestnené v škatuľkách.
Veľkosť balenia po 5, 10 a 50 ampulkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Musia sa používať len číre roztoky prakticky bez častíc. Akýkoľvek nespotrebovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Bupivacaine Noridem sa nemá uchovávať v kontakte s kovmi, ako sú ihly a striekačky s kovovými časťami, ktoré môžu prísť do styku s roztokom. Ióny kovov sa môžu vyzrážať a spôsobiť opuch v oblasti vpichu.

Spôsob prípravy na koncentráciu 1,25 mg/ml:

Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injekčný roztok:

Odoberte 250 ml rozpúšťadla z 500-mililitrového non-PVC vaku/flaše a vstreknite 250 ml lieku

Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injekčného roztoku do 500-mililitrového non-PVC

- vaku/flaše s rozpúšťadlom, aby sa dosiahla finálna koncentrácia 1,25 mg/ml.
- Vak/flaša s rozpúšťadlom sa má mierne zamiešať, aby vznikol uniformný roztok.

Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekčný roztok:

Odoberte 125 ml rozpúšťadla z 500-mililitrového non-PVC vaku/flaše a vstreknite 125 ml lieku

Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekčného roztoku do 500-mililitrového non-PVC

- vaku/flaše s rozpúšťadlom, aby sa dosiahla finálna koncentrácia 1,25 mg/ml.
- Vak/flaša s rozpúšťadlom sa má mierne zamiešať, aby vznikol uniformný roztok.

Spôsob prípravy na koncentráciu 2,5 mg/ml:

Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekčný roztok:

- Odoberte 250 ml rozpúšťadla z 500-mililitrového non-PVC vaku/flaše a vstreknite 250 ml lieku Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekčného roztoku do 500-mililitrového non-PVC vaku/flaše s rozpúšťadlom, aby sa dosiahla finálna koncentrácia 2,5 mg/ml.
- Vak/flaša s rozpúšťadlom sa má mierne zamiešať, aby vznikol uniformný roztok.

Bupivacaine Noridem je kompatibilný, keď sa zmieša s 0,9 % w/v (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného a Ringer laktátovým roztokom. Tento liek sa však nesmie miešať s inými liekmi.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injekčný roztok: 01/0068/21-S
Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injekčný roztok: 01/0069/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15/03/2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

20/02/2022