

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BUPIVACAINA ACCORD 2,5 mg/ml soluzione iniettabile

BUPIVACAINA ACCORD 5 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2,5 mg/ml

Ogni ml contiene 2.5 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ogni 5 ml contengono 12.5 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ogni 10 ml contengono 25 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ogni 20 ml contengono 50 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

5 mg/ml

Ogni ml contiene 5 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ogni 2 ml contengono 10 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ogni 4 ml contengono 20 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ogni 5 ml contengono 25 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ogni 10 ml contengono 50 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ogni 20 ml contengono 100 mg di bupivacaina cloridrato (come monoidrato)

Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml di Bupivacaina Accord 2.5 mg/ml soluzione iniettabile contiene 0,15 mmol (3,4) mg di sodio.

Ogni ml di Bupivacaina Accord 5 mg/ml soluzione iniettabile contiene 0,14 mmol (3,2) mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore o quasi incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 4,0 e 6,5.

L'osmolalità della soluzione è 270-320 mOsmol/kg H₂O

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bupivacaina è indicata per:

- Anestesia chirurgica negli adulti e nei bambini al di sopra dei 12 anni di età
- Gestione del dolore acuto negli adulti, negli infanti e nei bambini al di sopra di 1 anno di età

Bupivacaina è usata per la realizzazione di un'anestesia locale prolungata attraverso infiltrazione percutanea, blocco intra-articolare, blocchi nervosi periferici e blocco nervoso centrale (caudale o epidurale).

Bupivacaina è usata anche per il sollievo dal dolore durante il travaglio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio varia e dipende dalla zona da anestetizzare, dalla vascolarizzazione dei tessuti, dal numero di segmenti neuronali da bloccare, dalla tolleranza individuale e dalla tecnica di anestesia utilizzata.

L'esperienza riportata fino ad oggi indica che una singola dose di bupivacaina cloridrato monoidrato può arrivare fino a 150 mg. Successivamente possono essere utilizzate dosi fino a 50 mg ogni due ore.

Non deve essere superata una dose massima di 2mg/kg in ogni intervallo di quattro ore.

Adulti e bambini sopra i 12 anni di età

La tabella seguente è una guida ai dosaggi per le tecniche più comunemente utilizzate nella somministrazione negli adulti.

Le cifre riflettono l'atteso intervallo di dose media necessaria. Devono essere consultati testi di riferimento per i fattori che influenzano le tecniche specifiche di blocco e per le esigenze individuali del paziente.

N.B. Quando vengono evocati blocchi prolungati, sia mediante infusione continua sia tramite somministrazione ripetuta in bolo, devono essere considerati i rischi di raggiungere una concentrazione plasmatica tossica o di indurre un danno neuronale locale.

L'esperienza del medico e la conoscenza dello stato fisico del paziente è importante per il calcolo della dose richiesta. Deve essere utilizzata la dose più bassa necessaria per un'anestesia adeguata. Variazioni individuali si verificano all'inizio e nella durata.

Tabella 1 Dosaggi raccomandati negli adulti

	Conc mg/ml	Volume ml	Dose mg	Inizio min	Durata dell'effetto ore ⁷⁾
ANESTESIA CHIRURGICA					
Somministrazione Lombare Epidurale ¹⁾					
Chirurgia	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Somministrazione Lombare Epidurale ¹⁾					
Taglio cesareo	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Somministrazione Toracica Epidurale ¹⁾					
Chirurgia	2,5	5-15	12.5-37.5	10-15	1.5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
Blocco Epidurale Caudale¹⁾					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
Blocco nervoso maggiore ²⁾					
(ad es. plesso brachiale, femorale, sciatico)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Blocco locale					
(ad es. blocchi nervosi minori ed infiltrazione)	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8
GESTIONE DEL DOLORE ACUTO					
	Conc mg/ml	Volume ml	Dose mg	Inizio min	Durata dell'effetto ore ⁷⁾

Somministrazione Lombare Epidurale					
Iniezioni intermittenti ³⁾ (ad es. sollievo del dolore post operatorio)	2,5	6-15; intervallo minimo 30 minuti	15-37,5; intervallo minimo 30 minuti	2-5	1-2
Somministrazione Lombare Epidurale					
Infusione continua ⁴⁾	1,25	10-15/h	12.5-18,8/h	-	-
	2,5	5-7,5/h	12.5-18,8/h	-	-
Somministrazione Lombare Epidurale					
Infusione continua, sollievo dal dolore del travaglio ⁴⁾	1,25	5-10/h	6,25-12,5/h	-	-
Somministrazione Toracica Epidurale					
Infusione continua ⁴⁾	1,25	5-10/h	6,3-12,5/h	-	-
	2,5	4-7,5/h	10-18,8/h	-	-
Blocco Intra-articolare ⁶⁾					
(ad es. iniezione singola successiva ad artroscopia del ginocchio)	2,5	≤40	≤100 ⁵⁾	5-10	2-4 ore dopo il lavaggio
Blocco Locale					
(ad es. blocchi nervosi minori ed infiltrazione)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

1) La dose comprende le dosi di prova

2) La dose per un blocco nervoso maggiore deve essere regolata in base al sito di somministrazione e allo stato del paziente. Blocchi del plesso brachiale interscalenici e sovraclaveari possono essere associati ad una maggiore frequenza di gravi reazioni avverse, a prescindere dall'anestetico locale usato, vedere anche paragrafo 4.4.

3) In totale ≤400 mg/24 h .

4) Questa soluzione è spesso usata per la somministrazione epidurale in combinazione con un oppioide adatto per la gestione del dolore. In totale ≤400 mg/24 h .

5) Se viene utilizzata bupivacaina aggiuntiva mediante altre tecniche nello stesso paziente, non deve essere superato un limite complessivo della dose di 150 mg.

6) Ci sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi nei pazienti trattati nel postoperatorio con infusione continua intra-articolare di anestetici locali. Bupivacaina non è approvata per questa indicazione (vedere anche paragrafo 4.4).

7) Bupivacaina senza adrenalina.

In generale, l'anestesia chirurgica (ad es. somministrazione epidurale) richiede l'uso di alte dosi e concentrazioni. Quando è richiesto un blocco meno intenso (ad esempio nel sollievo dal dolore del travaglio), è indicato l'uso ad una concentrazione minore. Il volume di farmaco utilizzato dipende dal grado di diffusione dell'anestesia.

Per prevenire una iniezione intravascolare, va effettuata una aspirazione della dose principale prima e durante la somministrazione, che deve essere iniettata lentamente o in dosi incrementali, ad una velocità di 25-50 mg/min, monitorando attentamente le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un temporaneo aumento della frequenza cardiaca e un'iniezione intratecale accidentale da segni di blocco spinale. In caso di sintomi tossici, l'iniezione deve essere immediatamente interrotta. (Vedere sezione 4.8.1)

L'esperienza fino ad oggi indica che 400 mg somministrati nell'arco di 24 ore sono ben tollerati in un adulto medio.

Pazienti pediatrici da 1 a 12 anni di età

Procedure di anestesia pediatrica regionale devono essere effettuate da medici qualificati che abbiano familiarità con questa popolazione e con la tecnica.

Le dosi della tabella devono essere considerate come linee guida per l'uso in pediatria. Possono verificarsi variazioni individuali. Nei bambini con peso corporeo elevato è spesso necessaria una graduale riduzione del dosaggio che deve basarsi sul peso corporeo ideale. Testi di riferimento devono essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

Deve essere utilizzata la dose più bassa necessaria per una anestesia adeguata.

Tabella 2 Dose raccomandata per i bambini da 1 a 12 anni di età

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg	Inizio min	Durata dell'effetto ore
GESTIONE DEL DOLORE ACUTO (peri-e post operatorio)					
Somministrazione Epidurale Caudale	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Somministrazione Epidurale Lombare	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Somministrazione Epidurale Toracica ^{a)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Blocco dei Nervi Periferici (ad es, blocco dei nervi minori ed infiltrazione)	2,5		0,5- 2,0		
	5,0		0,5- 2,0		
Blocco dei Nervi Periferici (ad es. ileoinguinali-	2,5		0,5- 2,0	b)	

ileoipogastrici)					
	5,0		0,5- 2,0	b)	

- a) Blocchi epidurali toracici hanno bisogno di dosaggi incrementali fino a quando il livello desiderato di anestesia non è raggiunto.
- b) L'inizio e la durata di blocco dei nervi periferici dipendono dal tipo di blocco e dalla dose somministrata.

Nei bambini il dosaggio deve essere calcolato in base al peso fino a 2 mg/kg.

Per evitare l'iniezione intravascolare, l'aspirazione deve essere ripetuta prima e durante la somministrazione della dose principale. Questa deve essere iniettata lentamente in dosi incrementali, in particolare nelle vie epidurali lombare e toracica, monitorando costantemente e attentamente le funzioni vitali del paziente.

È stata eseguita infiltrazione peritonsillare nei bambini sopra i 2 anni di età con bupivacaina 2,5 mg/ml alla dose di 7,5-12,5 mg per tonsilla.

Blocchi ileoinguinali-ileoipogastrici sono stati effettuati nei bambini di 1 anno o più grandi con bupivacaina 2,5 mg/ml alla dose di 0,1-0,5 ml/kg equivalente a 0,25-1,25 mg/kg. I bambini dai 5 anni o più grandi hanno ricevuto bupivacaina 5 mg/ml alla dose di 1,25-2 mg/kg.

Per blocchi penieni bupivacaina 5 mg/ml è stata utilizzata alle dosi totali di 0,2-0,5 ml/kg equivalenti a 1-2,5 mg/kg.

La sicurezza e l'efficacia di Bupivacaina Accord nei bambini < 1 anno di età non sono state stabilite. Sono disponibili solo dati limitati.

La sicurezza e l'efficacia dell'iniezione del bolo epidurale intermittente o dell'infusione continua non sono state stabilite. Sono disponibili solo dati limitati.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- anestesia intravenosa regionale (Blocco di Bier)
- blocco ostetrico paracervicale

L'anestesia epidurale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato, ha le sue controindicazioni che comprendono:

- patologia attiva del sistema nervoso centrale, come la meningite, la poliomielite, emorragia intracranica, la degenerazione combinata subacuta del cavo a causa di anemia perniziosa e tumori cerebrali e avvelenamento del sangue (setticemia), recente trauma spinale e tumori spinali
- tubercolosi della colonna vertebrale
- infezione da piogeni della pelle in corrispondenza o adiacente al sito di puntura lombare
- shock cardiogeno o ipovolemico
- disturbi della coagulazione o trattamento anticoagulante in corso

Le soluzioni di bupivacaina cloridrato sono controindicate per l'iniezione in regioni infiammate o infette.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono stati segnalati casi di arresto cardiaco o morte a seguito dell'uso di bupivacaina per anestesia epidurale o blocco dei nervi periferici dove gli sforzi di rianimazione sono stati difficili ed è stato necessario

prolungarli prima della risposta del paziente. In alcuni casi la rianimazione è risultata difficile o impossibile nonostante la preparazione e la condotta del personale risultassero apparentemente adeguate.

Bupivacaina, come tutti gli anestetici locali, quando viene utilizzata per procedure anestetiche locali che determinino elevate concentrazioni ematiche di farmaco, può provocare effetti tossici acuti a carico del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare, soprattutto nel caso di somministrazione intravascolare accidentale o di iniezione in zone molto vascularizzate. A seguito di elevate concentrazioni sistemiche di bupivacaina, sono state riferite aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, collasso cardiovascolare improvviso e morte.

E' necessario avere la disponibilità immediata dell'equipaggiamento di rianimazione quando si somministra anestesia locale o generale. Il medico responsabile deve prendere le precauzioni necessarie per evitare l'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti sottoposti a blocco maggiore o che ricevono dosi elevate di farmaco deve essere inserito, prima della somministrazione dell'anestetico locale, un catetere endovenoso. Il medico deve avere effettuato un addestramento completo e adeguato sulla procedura da utilizzare e deve essere esperto nella diagnosi e nel trattamento di effetti indesiderati, tossicità sistemica o altre complicanze (vedere punti 4.8 e 4.9).

Il blocco dei nervi maggiori periferici può comportare la somministrazione di un elevato volume di anestetico locale in zone molto vascularizzate, spesso vicino a grossi vasi dove esiste un aumentato rischio di iniezione intravascolare e/o rapido assorbimento sistemico, che può portare a concentrazioni plasmatiche elevate.

Il sovradosaggio o l'iniezione endovenosa accidentale può dare origine a reazioni tossiche.

L'iniezione di dosi ripetute di bupivacaina cloridrato può causare significativi aumenti dei livelli nel sangue ad ogni dose ripetuta dovuta a un lento accumulo del farmaco. La tolleranza varia in base allo stato del paziente.

Sebbene l'anestesia regionale rappresenti frequentemente la tecnica anestetica di elezione, alcuni pazienti richiedono una speciale attenzione per ridurre il rischio di pericolosi effetti collaterali:

- pazienti anziani o debilitati devono ricevere dosi ridotte commensurate al loro stato fisico
- pazienti con blocco cardiaco parziale o completo, in quanto gli anestetici locali possono deprimere la conduzione cardiaca;
- la bupivacaina cloridrato deve essere usata con cautela nei pazienti con epilessia, pazienti con patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale
- pazienti in avanzato stato di gravidanza
- pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere sottoposti a stretta sorveglianza e va considerata l'opportunità del monitoraggio ECG in quanto gli effetti a livello cardiaco possono essere addittivi.

Pazienti allergici ad anestetici locali di tipo estere (procaina, tetracaina, benzocaina, ecc.) non hanno mostrato sensibilità trasversale agli agenti di tipo amidico come bupivacaina.

Alcune tecniche di anestesia locale possono essere associate a reazioni avverse severe, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

- Gli anestetici locali devono essere usati con cautela nell'anestesia epidurale in pazienti con alterata funzionalità cardiovascolare in quanto questi possono essere meno in grado di compensare le variazioni funzionali connesse al prolungamento della conduzione AV prodotte da questi farmaci.
- Gli effetti fisiologici generati da un blocco nervoso centrale sono più pronunciati in presenza di ipotensione. I pazienti con ipovolemia dovuta a qualsiasi causa possono sviluppare improvvisa e grave ipotensione durante l'anestesia epidurale. L'anestesia epidurale deve quindi essere evitata o utilizzata con cautela nei pazienti con ipovolemia non trattata o con ritorno venoso significativamente compromesso.
- Le iniezioni retrobulbari possono molto raramente raggiungere lo spazio subaracnoideo cranico causando cecità temporanea, collasso cardiovascolare, apnea, convulsioni, ecc.
- Le iniezioni retro e peribulbari di anestetici locali comportano un basso rischio di persistente disfunzione muscolare oculare. Le cause principali includono traumi e/o effetti tossici locali sui muscoli e/o nervi. La gravità di queste reazioni tissutali è correlata al grado di trauma, la concentrazione dell'anestetico locale e la durata di esposizione del tessuto all'anestetico locale. Per questo motivo, come per tutti gli anestetici locali, deve essere utilizzata la concentrazione e la dose minima efficace di anestetico locale.
- I vasocostrittori possono aggravare le reazioni del tessuto e devono essere utilizzati solo quando indicato.
- Piccole dosi di anestetici locali iniettati nella testa e del collo, tra cui blocchi retrobulbari, ganglio dentali e stellati, possono produrre tossicità sistemica a causa di iniezione intra-arteriosa involontaria.
 - l'iniezione di adrenalina contenente bupivacaina nelle aree con arterie terminali (ad es. blocco penieno, blocco di Oberst) può causare necrosi del tessuto ischemico
 - Ci sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi in pazienti trattati con infusione intra-articolare continua post-operatoria di anestetici locali. La maggioranza dei casi di condrolisi hanno coinvolto l'articolazione della spalla. La causalità non è stata stabilita a causa di molteplici fattori che contribuiscono e dell'inconsistente letteratura scientifica relativa al meccanismo d'azione. L'infusione intra-articolare continua non è un'indicazione approvata per Bupivacaina Accord.

L'anestesia epidurale con qualsiasi anestetico locale può causare ipotensione e bradicardia che deve essere anticipata e si devono prendere le dovute precauzioni. Se si sviluppa ipotensione deve essere trattata immediatamente con un simpaticomimetico per via endovenosa ripetuto se necessario. Una grave ipotensione può derivare da ipovolemia a causa di emorragie o disidratazione, o occlusione aorto-cavale nei pazienti con asciti massive, grandi tumori addominali o gravidanza tardiva. Una marcata ipotensione deve essere evitata nei pazienti con scompenso cardiaco.

I pazienti con ipovolemia dovuta a qualsiasi causa possono sviluppare improvvisa e grave ipotensione durante l'anestesia epidurale.

L'anestesia epidurale può causare paralisi intercostale e pazienti con versamento pleurico possono soffrire di difficoltà respiratoria. La setticemia può aumentare il rischio di formazione di ascessi intraspinali nel periodo postoperatorio.

Quando la bupivacaina viene somministrata come iniezione intra-articolare, si consiglia cautela quando si sospetta un recente trauma intra-articolare maggiore o sono state create ampie superfici grezze nell'articolazione mediante la procedura chirurgica, poiché ciò può accelerare l'assorbimento e determinare concentrazioni plasmatiche più elevate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di bupivacaina cloridrato nei bambini < 1 anno di età non è stata stabilita. Sono disponibili solo dati limitati.

L'uso di bupivacaina per il blocco intra-articolare nei bambini da 1 a 12 anni di età non è stato documentato.

L'uso di bupivacaina per il blocco dei nervi maggiori nei bambini da 1 a 12 anni di età non è stato documentato.

Nei bambini l'anestesia epidurale deve essere somministrata a dosi incrementali commisurate alla loro età e al loro peso poiché specialmente l'anestesia epidurale a livello toracico può causare grave ipotensione e insufficienza respiratoria.

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene approssimativamente 0,15 mmol di sodio (se si usa la formulazione da 2,5 mg/ml) o 0,14 mmol di sodio (se si usa la formulazione da 5 mg/ml). Da prendere in considerazione nei pazienti con una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Bupivacaina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, ad esempio certi antiaritmici come lidocaina, mexiletina e tocainide in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi.

Si consiglia cautela nei pazienti trattati con antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) nonostante l'assenza di studi specifici di interazione con tale classe di farmaci (vedere punto 4.4).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti. Non ci sono interazioni note nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono o esistono dati limitati (meno di 300 casi di gravidanza) riguardo l'utilizzo di Bupivacaina in donne in gravidanza. Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Bupivacaina soluzione iniettabile va somministrata in gravidanza solo se i benefici potenziali giustificano i potenziali rischi per il feto.

Gli effetti avversi fetali dovuti ad anestetici locali, come la bradicardia fetale, l'acidosi e lo smorzamento del sistema nervoso centrale sembrano essere più evidenti nell'anestesia del blocco paracervicale. Tali effetti possono essere dovuti ad alte concentrazioni di anestetico che raggiungono il feto. (Vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Bupivacaina è escreta nel latte materno ma in così ridotta quantità che generalmente non vi è rischio per il neonato a livelli di dose terapeutici. È pertanto possibile allattare al seno dopo l'anestesia regionale.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti della bupivacaina cloridrato relativi alla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bupivacaina ha minore influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Gli anestetici locali, oltre all'effetto anestetico diretto, possono avere un effetto molto lieve sulla funzione mentale e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del sistema nervoso centrale e possono temporaneamente influire in modo negativo sulla locomozione e sul grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Iniezioni accidentali sub-aracnoidee possono portare ad una anestesia spinale molto forte con eventuale apnea e grave ipotensione.

Il profilo delle reazioni avverse di Bupivacaina Accord è sovrapponibile a quello degli altri anestetici locali a lunga durata d'azione. Le reazioni avverse da farmaco sono difficilmente distinguibili dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco di conduzione nervosa (quali diminuzione della pressione arteriosa, bradicardia) e da eventi provocati direttamente (ad es. trauma della fibra nervosa) o indirettamente (ad es. ascesso epidurale) dalla puntura con l'ago.

L'insorgenza di danni neurologici è una conseguenza rara ma ben nota dell'anestesia regionale e in particolare, dell'anestesia epidurale e spinale. Ciò può essere dovuto a diverse cause, ad esempio lesioni al midollo spinale o ai nervi spinali, sindrome dell'arteria spinale anteriore, iniezione di una sostanza irritante, o iniezione di una soluzione non sterile. Questi possono risultare in aree localizzate di parestesia o anestesia, debolezza motoria, perdita di controllo degli sfinteri e paraplegia. A volte questi sono permanenti.

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento con bupivacaina secondo studi clinici con prodotti simili e secondo l'esperienza post-marketing sono elencate di seguito per classe organo sistemica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3

Tabella delle Reazioni Avverse da Farmaco

Classificazione per Organi Sistemi	Frequenza	Reazioni Avverse da Farmaco
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni allergiche, reazioni/shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Comune	parestesie, vertigini
	Non comune	Segni e sintomi di tossicità del SNC (convulsioni, parestesia nella regione circumorale, insensibilità della lingua, iperacusia, disturbi visivi, perdita di coscienza, tremore, sensazione di testa vuota, tinnito, disartria, paresi)
	Raro	Neuropatia, lesione nervosa periferica, aracnoidite, paresi, paraplegia.
Patologie dell'occhio	Raro	Diplopia
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.4), aritmie cardiache
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione (vedere paragrafo 4.4)
	Comune	Iperensione (vedere paragrafo 4.5)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea

	Comune	Vomito
Patologie renali e urinarie	Comune	Ritenzione urinaria

Disfunzione epatica, con aumenti reversibili di SGOT, SGPT, fosfatasi alcalina e bilirubina, è stata osservata dopo ripetute iniezioni o infusioni a lungo termine di bupivacaina. Se si osservano segni di disfunzione epatica durante il trattamento con bupivacaina, il farmaco deve essere interrotto.

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse al farmaco nei bambini sono simili a quelle degli adulti, ma nei bambini può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità sistemica da anestetico locale quando il blocco viene somministrato durante anestesia generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche sistemiche immediate (a partire da qualche secondo ad alcuni minuti). In caso di sovradosaggio, la tossicità sistemica si manifesta più tardi (15-60 minuti dopo l'iniezione) e ciò è dovuto ad un rallentato aumento delle concentrazioni ematiche di anestetico locale.

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni tossiche sistemiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) ed il sistema cardiovascolare. Tali reazioni sono causate da concentrazioni ematiche di anestetico locale che possono manifestarsi a causa di (accidentale) iniezione intravascolare, sovradosaggio o eccezionalmente a causa di rapido assorbimento in aree molto vascolarizzate (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali ammidici, mentre le reazioni cardiache sono più dipendenti dal farmaco, sia quantitativamente che qualitativamente.

Tossicità del sistema nervoso centrale è una risposta graduata con sintomi e segni di gravità crescente. I primi sintomi di solito sono sensazione di testa vuota, parestesie periorali, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito e disturbi visivi. Disartria, spasmi muscolari o tremori sono più gravi e precedono l'insorgenza di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con i comportamenti nevrotici. Possono seguire convulsioni di natura epilettica, perdita di coscienza che può durare da pochi secondi a diversi minuti. Ipossia e ipercapnia si verificano rapidamente dopo convulsioni a causa dell'aumentata attività muscolare, insieme all'interferenza con la respirazione e possibile perdita di funzionalità delle vie respiratorie. Nei casi più gravi si può verificare apnea. Acidosi, iperkaliemia e ipossia aumentano e prolungano gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il recupero è dovuto alla ridistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e la successiva metabolizzazione ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state iniettate grandi quantità di farmaco.

Tossicità cardiovascolare sistemica può presentarsi in casi gravi ed è generalmente preceduta da segni di tossicità del sistema nervoso centrale. Nei pazienti sotto sedazione profonda o che hanno ricevuto un anestetico generale, i sintomi prodromici del sistema nervoso centrale possono essere assenti. Ipotensione, bradicardia, aritmia ed anche arresto cardiaco possono verificarsi a causa di elevate concentrazioni

sistemiche di anestetici locali, ma in rari casi si è verificato arresto cardiaco senza effetti prodromici del sistema nervoso centrale.

Nei bambini, i primi segni di tossicità di un anestetico locale possono essere difficili da rilevare nei casi in cui il blocco viene dato durante anestesia generale.

Trattamento della tossicità acuta

Se appaiono segni di tossicità sistemica acuta, l'iniezione dell'anestetico locale deve essere immediatamente interrotta.

Il trattamento di un paziente con tossicità sistemica consiste nell'arresto delle convulsioni e nell'assicurare un'adeguata ventilazione con ossigeno, eventualmente ventilazione (respirazione) assistita o controllata. Se si verificano convulsioni devono essere trattate prontamente con iniezione endovenosa di un anticonvulsivante. Convulsioni prolungate possono compromettere la ventilazione e l'ossigenazione del paziente. Se è così, l'iniezione di un miorilassante (facilita la ventilazione e l'ossigenazione può essere controllata. L'intubazione iniziale si deve prendere in considerazione in tali situazioni.

Una volta che le convulsioni sono state controllate ed è stata assicurata adeguata ventilazione dei polmoni, generalmente non è richiesto nessun altro trattamento. Se è presente ipotensione, tuttavia, deve essere somministrato per via endovenosa un vasocostrittore, preferibilmente con attività inotropica, ad esempio efedrina.

Se dovesse verificarsi un arresto circolatorio, deve essere effettuata immediatamente rianimazione cardiopolmonare. E' di vitale importanza garantire una ossigenazione ottimale, supportare la ventilazione e la circolazione e trattare l'acidosi.

Se la depressione cardiovascolare si verifica (ipotensione, bradicardia) un appropriato trattamento con fluidi per via endovenosa, vasopressore, farmaci inotropi e/o emulsione lipidica devono essere considerati. Ai bambini devono essere somministrate dosi commisurate all'età e al peso.

L'arresto cardiaco dovuto a bupivacaina può essere resistente alla defibrillazione elettrica e la rianimazione deve proseguire energeticamente per un periodo prolungato.

Un blocco spinale profondo o totale che causa paralisi respiratoria ed ipotensione durante l'anestesia epidurale deve essere trattato in modo da assicurare e mantenere pervietà delle vie aeree e dando ossigeno per la ventilazione controllata o assistita.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali – Ammidi, Codice ATC: N01BB01.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Bupivacaina cloridrato è un anestetico locale, di tipo amidico, a lunga durata d'azione con effetto sia anestetico che analgesico. A dosi elevate produce anestesia chirurgica, mentre a dosi più basse produce un blocco sensitivo (analgesia) con blocco motorio meno pronunciato.

L'inizio dell'attività e la durata dell'effetto anestetico locale di bupivacaina dipendono dalla dose e dal sito di somministrazione.

Come altri anestetici locali, bupivacaina blocca in modo reversibile la conduzione nervosa e previene l'ingresso di ioni sodio attraverso la membrana cellulare della fibra nervosa. Il canale del sodio della membrana della fibra nervosa è considerato il recettore su cui agiscono gli anestetici locali.

Gli anestetici locali possono possedere effetti simili su altre membrane eccitabili quali cervello e miocardio. Quantità eccessive di farmaco a livello sistemico possono provocare sintomi e segni di tossicità principalmente a carico del sistema nervoso centrale e cardiovascolare.

La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta a concentrazioni plasmatiche inferiori e generalmente precede gli effetti cardiovascolari (vedere punto 4.8). Gli effetti diretti degli anestetici locali sul miocardio includono conduzione lenta, inotropismo negativo fino all'arresto cardiaco.

Effetti cardiovascolari indiretti (ipotensione, bradicardia) si possono manifestare dopo somministrazione per via epidurale e sono correlati all'estensione del blocco simpatico concomitante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bupivacaina ha un pKa di 8,2 e un coefficiente di ripartizione di 346 (n-ottanolo/fosfato tampone a pH 7,4 a 25°C). L'attività farmacologica dei metaboliti è inferiore a quella della bupivacaina.

La concentrazione plasmatica della bupivacaina dipende dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione.

Bupivacaina mostra un assorbimento completo e bifasico dallo spazio epidurale, con emivita dell'ordine, rispettivamente, di 7 minuti e di 6 ore. Il lento assorbimento è il fattore limitante nella eliminazione della bupivacaina; questo spiega perché l'emivita apparente dopo somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa.

Distribuzione ed Eliminazione

Bupivacaina presenta una clearance plasmatica totale di 0,58 litri/minuto, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 73 litri, una emivita terminale di 2,7 ore e un rapporto di estrazione epatica intermedia pari a 0,38 dopo somministrazione endovenosa. E' principalmente legata alla alfa-1-glicoproteina acida, con un legame plasmatico pari al 96%. La clearance di bupivacaina avviene tramite processi metabolici quasi esclusivamente a livello epatico ed è più sensibile alle modifiche della funzione intrinseca degli enzimi epatici piuttosto che alla perfusione epatica.

Popolazione pediatrica

Nei bambini la farmacocinetica è simile a quella negli adulti.

Durante infusione epidurale continua è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile ad un aumento post-operatorio di alfa-1-glicoproteina acida. La concentrazione della frazione non legata, farmacologicamente attiva, è risultata simile prima e dopo l'intervento chirurgico.

Bupivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio fra la frazione legata e quella libera viene prontamente raggiunto. Il grado di legame alle proteine plasmatiche nel feto sembra essere minore di quello osservabile nella madre; questo probabilmente determina una concentrazione plasmatica totale inferiore nel feto.

Bupivacaina viene ampiamente metabolizzata a livello epatico principalmente mediante idrossilazione aromatica a 4-idrossi-bupivacaina e mediante N-dealchilazione a PPX, entrambe mediate dal citocromo P4503A4. Circa l'1% di bupivacaina viene escreto come farmaco immodificato nelle urine in 24 ore e circa il 5% come PPX. Le concentrazioni plasmatiche di PPX e di 4-idrossi-bupivacaina durante e dopo somministrazione continua di bupivacaina sono basse rispetto al composto originale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità acuta e subcronica, i dati non clinici non rivelano rischi particolari, diversi da quelli già riportati nel presente documento.

Il potenziale mutageno e cancerogeno di bupivacaina non è stato determinato.

Bupivacaina attraversa la placenta. Negli studi di tossicità riproduttiva, è stata osservata una riduzione della sopravvivenza della prole di ratti ed embrioletalità nei conigli con dosi di bupivacaina, che erano cinque o nove volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Uno studio condotto in scimmie rhesus ha suggerito un comportamento postnatale alterato in seguito ad esposizione a bupivacaina alla nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio idrossido (E524) (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci ad eccezione di quelli elencati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo diluizione: la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 7 giorni a 20-25° C in contenitori privi di PVC. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e non devono comunque superare le 24 ore a temperatura di 2 - 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale e flaconcini in vetro trasparente di tipo I con tappo di gomma e sigillo flip-off.

Bupivacaina Accord 2,5 mg/ml soluzione iniettabile:

- fiale da 5 ml con una banda bianca sono fornite in confezioni da 5 e 10 fiale
- fiale da 10 ml con una banda verde sono fornite in confezioni da 5, 10, 15 e 20 fiale
- flaconcini da 20 ml con tappo in gomma clorobutilica e sigillo flip-off arancione sono forniti in confezione da 1 flaconcino

Bupivacaina Accord 5 mg/ml soluzione iniettabile:

- fiale da 2 ml con due anelli arancio vengono fornite in confezioni da 5 e 10 fiale
- fiale da 4 ml a bande rosse sono fornite in confezioni da 5 e 10 fiale
- fiale da 5 ml a bande blu sono fornite in confezioni da 5 e 10 fiale
- fiale da 10 ml a banda gialla sono fornite in confezioni da 5, 10, 15 e 20 fiale
- flaconcini da 20 ml con tappo in gomma clorobutilica e sigillo flip-off rosso sono forniti in confezione da 1 flaconcino

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per solo uso singolo.

Usare immediatamente dopo l'apertura.

Devono essere usate solo le soluzioni limpide praticamente prive di particelle. La soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Metodo per la preparazione di 1,25 mg/ml di concentrazione:

Bupivacaina Accord 2,5 mg/ml soluzione iniettabile:

- Prelevare 250 ml di diluente da una sacca/flacone non-PVC da 500 ml di diluente e iniettarvi 250 ml di Bupivacaina Accord 2,5 mg/ml soluzione iniettabile per ottenere la concentrazione finale di 1,25 mg/ml.
- La sacca/flacone deve essere agitata gentilmente per uniformare la soluzione del medicinale.

Bupivacaina Accord 5 mg/ml soluzione iniettabile:

- Prelevare 125 ml di diluente da una sacca/flacone non-PVC da 500 ml di diluente e iniettarvi 125 ml di Bupivacaina Accord 5 mg/ml soluzione iniettabile per ottenere la concentrazione finale di 1,25 mg/ml.
- La sacca/flacone deve essere agitata gentilmente per uniformare la soluzione del medicinale.

Metodo per la preparazione della concentrazione da 2,5 mg/ml:

Bupivacaina Accord 5 mg/ml soluzione iniettabile:

- Prelevare 250 ml di diluente da una sacca/flacone non-PVC da 500 ml di diluente e iniettarvi 250 ml di Bupivacaina Accord 5 mg/ml soluzione iniettabile per ottenere la concentrazione finale di 2,5 mg/ml.
- La sacca/flacone deve essere agitata gentilmente per uniformare la soluzione del medicinale.

La bupivacaina è compatibile quando viene miscelata con soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9 % p/V (9 mg/ml) e soluzione di Ringer Lattato. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiali di rifiuto devono essere eliminati in accordo con la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited,
Sage House 319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex
HA1 4HF
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044188011 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 5 ML
044188023 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE IN VETRO DA 5 ML
044188035 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 10 ML
044188047 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE IN VETRO DA 10 ML
044188050 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 15 FIALE IN VETRO DA 10 ML
044188062 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 20 FIALE IN VETRO DA 10 ML
044188074 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 20 ML
044188086 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 2 ML
044188098 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE IN VETRO DA 2 ML
044188100 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 4 ML

044188112 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE IN VETRO DA 4 ML
044188124 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 5 ML
044188136 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE IN VETRO DA 5 ML
044188148 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 10 ML
044188151 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE IN VETRO DA 10 ML
044188163 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 15 FIALE IN VETRO DA 10 ML
044188175 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 20 FIALE IN VETRO DA 10 ML
044188187 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 20 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 Giugno 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|
|

Agenzia Italiana del Farmaco