

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bupivacaina Aurobindo 2,5 mg/ml soluzione iniettabile
Bupivacaina Aurobindo 5,0 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 2,5 mg di bupivacaina cloridrato.

Ogni fiala da 10 ml di soluzione contiene 25 mg di bupivacaina cloridrato.

Eccipiente con effetti noti: Ogni ml di 2,5 mg/ml di soluzione iniettabile contiene circa 3,38 mg (0,15 mmol) di sodio.

Ogni ml di soluzione contiene 5 mg di bupivacaina cloridrato.

Ogni fiala da 10 ml di soluzione contiene 50 mg di bupivacaina cloridrato.

Eccipiente con effetti noti: Ogni ml di 5,0 mg/ml di soluzione iniettabile contiene circa 3,19 mg (0,14 mmol) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente, incolore, acquosa, sterile.

Il pH della soluzione è compreso tra 4.0 e 6.5 e l'osmolarità è di 270-330 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bupivacaina Aurobindo viene utilizzata per la produzione di anestesia locale prolungata in caso di infiltrazione percutanea, blocco nervoso periferico e blocco neurale centrale (caudale o epidurale). Bupivacaina Aurobindo è inoltre indicata per il sollievo dal dolore del travaglio.

Bupivacaina Aurobindo è indicata per:

- Anestesia chirurgica in adulti e bambini di età superiore ai 12 anni;
- Gestione del dolore acuto in adulti, infanti e bambini di età superiore a 1 anno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni

La tabella seguente è una guida al dosaggio per le tecniche più comunemente usate nell'adulto medio. Le cifre riflettono l'intervallo di dose medio necessario previsto. Testi di riferimento devono essere consultati sia riguardo i fattori che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

N.B. Quando si effettuano blocchi prolungati per somministrazione in boli continui o ripetuti, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale.

Per calcolare la dose necessaria sono importanti l'esperienza del medico e la conoscenza dello stato clinico del paziente. Si deve usare la dose più bassa necessaria ad ottenere un'adeguata anestesia. Possono manifestarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio attività e durata.

Raccomandazioni di dosaggio per gli adulti

	Conc (mg/ml)	Volume / Percentual e (ml)	Dose (mg)	Inizio attività (min)	Durata (ore) ⁷⁾
ANESTESIA CHIRURGICA					
Somministrazione epidurale lombare¹⁾					
<i>Chirurgia</i>	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
<i>Taglio cesareo</i>	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Somministrazione epidurale toracica¹⁾					
<i>Chirurgia</i>	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 maggiore²⁾ (ad es. plesso brachiale, femorale, sciatico)					
	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Blocco di campo (ad es. blocchi nervosi minori e infiltrazione)					
	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5,0	≤30	≤150	1-10	3-8
Gestione del dolore acuto					
Somministrazione epidurale lombare					
<i>Iniezioni intermittenti³⁾</i> (ad es. sollievo dal dolore post-operatorio)	2,5	6-15; intervallo minimo 30 minuti	15-37,5; intervallo minimo 30 minuti	2-5	1-2
<i>Infusione continua⁴⁾</i>	1,25	10-15/h	12,5- 18,8/h		
<i>Infusione continua, sollievo dal dolore del travaglio⁴⁾</i>	2,5	5-7.5/h	12,5- 18,8/h	-	-
Somministrazione epidurale toracica					
<i>Infusione continua</i>	2,5	4-7.5/h	10-18,8/h	-	-
	1,25	5-10/h	6,3-12,5/h	-	-
Blocco intra-articolare⁶⁾ (ad es. in seguito ad artroscopia del ginocchio)					
	2,5	≤40	≤100 ⁵⁾	5-10	2-4 h dopo un periodo di sospensione
Blocco di campo (ad es. blocchi nervosi minori ed infiltrazione)					
	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

Note:

- 1) La dose include la dose test
- 2) La dose per il blocco nervoso maggiore deve essere aggiustata in base al sito di somministrazione e alla condizione del paziente. I blocchi del plesso brachiale interscaleno e sopraclavicolare possono essere associati a frequenze più elevate di reazioni avverse gravi, indipendentemente dall'anestesia locale usata, vedere anche paragrafo 4.4.
- 3) In totale ≤ 400 mg/24 h.

- 4) Questa soluzione viene spesso usata per somministrazione epidurale in associazione con un oppiaceo adeguato per la gestione del dolore. In totale ≤ 400 mg/24 h.
- 5) Se viene usata bupivacaina aggiuntiva per qualsiasi altra tecnica nello stesso paziente, non si deve superare il limite di dose totale di 150 mg.
- 6) Ci sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi in pazienti trattati con infusione continua intra-articolare post-operatoria di anestetici locali. La soluzione inettibile di bupivacaina non è approvata per questa indicazione (vedere paragrafo 4.4).
- 7) Bupivacaina senza adrenalina.

In generale, l'anestesia chirurgica (ad es. somministrazione epidurale) richiede l'uso di concentrazioni e dosi più elevate. Quando è necessario un blocco meno intenso (ad es. nel sollievo dal dolore del travaglio), è indicato l'uso di una concentrazione inferiore. Il grado di diffusione dell'anestesia viene influenzato dal volume di farmaco utilizzato.

Per prevenire un'iniezione intravascolare accidentale, va effettuata un'aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o in dosi crescenti, ad una velocità di 25-50 mg/min, controllando accuratamente le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca e un'iniezione intratecale accidentale si riconosce da segni di blocco spinale. Al primo segno di tossicità, interrompere immediatamente la somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

L'esperienza maturata finora indica che nell'adulto medio 400 mg somministrati nell'arco di 24 ore sono ben tollerati.

Pazienti pediatrici da 1 a 12 anni di età

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

Le dosi indicate in tabella devono essere considerate come linee guida per l'uso in pediatria. 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 ai fattori che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo alle esigenze individuali del paziente.

Devono essere utilizzate le dosi più basse necessarie ad ottenere un'adeguata anestesia.

Raccomandazioni di dosaggio per bambini da 1 a 12 anni di età

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg	Inizio attività min	Durata Ore
Gestione del dolore acuto (pre- 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	2,5	0.6-0.8	1,5-2	20-30	2-6
Blocco di campo (ad es. blocchi nervosi minori e infiltrazione)	2,5		0,5-2,0		
	5,0		0,5-2,0		
Blocchi nervosi periferici (ad es. ileo-inguinale – ileo-ipogastrico)	2,5		0.5-2,0	a)	
	5,0		0,5-2,0	a)	

- a) L'inizio attività e la durata del blocco nervoso periferico dipendono dal tipo di blocco e dalla dose di somministrata.
- b) I blocchi epidurali toracici necessitano di somministrazione di un dosaggio ad aumento progressivo fino al raggiungimento del livello di anestesia desiderato.

Nei bambini il dosaggio deve essere calcolato sulla base del peso corporeo fino a 2 mg/kg.

Per prevenire un'iniezione intravascolare, va effettuata un'aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o in dosi ad aumento progressivo osservando costantemente e accuratamente le funzioni vitali del paziente.

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

Sono stati eseguiti blocchi ileo-inguinali e ileo-ipogastrici in bambini di età pari o superiore a 1 anno con bupivacaina 2,5 mg/ml alla dose di 0,1-0,5 ml/kg pari a 0,25-1,25 mg/kg. A bambini di età pari o superiore ai 5 anni è stata somministrata bupivacaina 5,0 mg/ml alla dose di 1,25-2 mg/ml.

Per il blocco nervoso del pene è stata utilizzata bupivacaina 5,0 mg/ml alla dose totale di 0,2-0,5 ml/kg pari a 1-2,5 mg/kg.

La sicurezza e l'efficacia di bupivacaina con o senza adrenalina nei bambini di età inferiore a 1 anno non è stata stabilita. Sono disponibili solo dati limitati.

La sicurezza e l'efficacia dell'iniezione epidurale in bolo intermittente o dell'infusione continua non è stata stabilita. Sono disponibili solo dati limitati.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a medicinali anestetici locali di tipo amminico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Anestesia intravenosa regionale (blocco di Bier);
- Anestesia paracervicale in ostetricia;
- L'iniezione di adrenalina contenente bupivacaina nelle aree delle arterie terminali (ad es. blocco nervoso del pene, blocco nervoso delle dita) può causare necrosi ischemica del tessuto.

L'anestesia epidurale include le seguenti contro-indicazioni, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato:

- malattie attive del sistema nervoso centrale, come meningite, poliomielite ed emorragie intracraniche, degenerazione combinata subacuta del midollo spinale dovuta ad anemia perniziosa e tumore cerebrale e del midollo spinale;
- tubercolosi spinale;
- infezione piogena della pelle nel sito di iniezione o nella zona circostante la puntura lombare;
- shock cardiogeno o ipovolemico;
- disordini della coagulazione o trattamenti anticoagulanti in corso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati riportati casi di arresto cardiaco a seguito dell'uso di bupivacaina per anestesia epidurale o blocco dei nervi periferici in cui la rianimazione è risultata difficile, ed è stato necessario prolungarla prima di ottenere la risposta del paziente. Tuttavia, in alcuni casi la rianimazione è risultata impossibile nonostante la preparazione e la condotta del personale risultassero apparentemente adeguate.

Come tutti gli anestetici locali, la bupivacaina può causare effetti di tossicità acuta sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare se utilizzata per procedure anestetiche locali che danno luogo a concentrazione ematiche elevate del farmaco. Ciò si verifica soprattutto dopo somministrazione intravascolare accidentale. Sono stati segnalati aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, collasso cardiovascolare improvviso e morte in relazione a concentrazioni sistemiche elevate di bupivacaina.

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

Prima di qualsiasi blocco nervoso, deve essere inserito, un catetere endovenoso per la rianimazione. Il medico deve avere effettuato un addestramento completo e adeguato sulla procedura da utilizzare e deve essere esperto nella diagnosi e trattamento di effetti indesiderati, tossicità sistemica o altre complicanze (vedere paragrafi 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 vascolarizzate, spesso vicino a grossi vasi dove esiste un aumentato rischio di iniezione intravascolare e/o di rapido assorbimento sistemico, che può portare a concentrazioni plasmatiche elevate.

Il sovradosaggio o l'iniezione endovenosa accidentale possono dar luogo a reazioni tossiche.

L'iniezione di dosi ripetute di bupivacaina cloridrato può causare aumenti significativi dei livelli ematici ad ogni dose ripetuta a causa del lento accumulo del farmaco. La tolleranza varia con le condizioni 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 in cattive condizioni generali devono ricevere dosi ridotte adeguate alla loro condizione fisica
- pazienti con blocco cardiaco parziale o completo - in quanto gli anestetici locali possono deprimere la conduzione cardiaca;
- pazienti con patologie epatiche in stadio avanzato o grave disfunzione renale;
- pazienti in avanzato stato di gravidanza;
- i pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere sottoposti a stretta sorveglianza e monitoraggio ECG in quanto gli effetti a livello cardiaco possono essere additivi.

I pazienti allergici ai medicinali anestetici locali di tipo estere (procaina, tetracaina, benzocaina) non hanno mostrato sensibilità crociata ad agenti di tipo amminico come bupivacaina.

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

- Gli anestetici locali devono essere utilizzati con cautela per l'anestesia epidurale in pazienti con ridotta funzionalità cardiovascolare poiché possono essere meno capaci di compensare le modifiche funzionali associate al prolungamento della conduzione atrio-ventricolare prodotta da questi medicinali.
- Gli effetti fisiologici generati da un blocco neurale centrale sono più pronunciati in presenza di ipotensione. I pazienti con ipovolemia per qualsiasi causa possono sviluppare ipotensione grave e improvvisa durante l'anestesia epidurale. Questa deve essere dunque evitata o usata con cautela in pazienti con ipovolemia non trattata o con ritorno venoso significativamente compromesso.
- Iniezioni retrobulbari possono, in casi molto rari, raggiungere lo spazio subaracnoideo cerebrale provocando cecità temporanea, collasso cardiovascolare, apnea, convulsioni.
- Iniezioni retro e peribulbari di anestetici locali comportano un basso rischio di disfunzione muscolare persistente a livello oculare. Cause primarie includono traumi e/o effetti tossici locali a carico di muscoli e/o nervi. La gravità di tali reazioni a carico dei tessuti è correlata all'entità del trauma, alla concentrazione di anestetico locale e alla durata di esposizione tissutale all'anestetico locale. Come per tutti gli anestetici locali, è quindi necessario usare le dosi e le concentrazioni più basse efficaci.

- I vasocostrittori possono aggravare reazioni a carico dei tessuti e devono essere utilizzati solamente se indicati.
- Iniezioni endo-arteriose accidentali nella regione cranica e cervicale di piccole dosi di anestetici locali, inclusi blocchi retrobulbare, dentale o del ganglio stellato, possono produrre tossicità sistemica.

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di condrolisi in pazienti in trattamento con infusione continua intra-articolare post-operatoria di anestetici locali. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi ha riguardato l'articolazione della spalla. A causa del contributo di molteplici fattori e della mancanza di coerenza nella letteratura scientifica relativa al meccanismo d'azione, non è stato stabilito un nesso di causalità. L'infusione continua intra-articolare non è un'indicazione approvata per bupivacaina soluzione iniettabile.

Quando bupivacaina viene somministrata per via intra-articolare, si raccomanda cautela nel caso si sospetti un recente trauma intra-articolare maggiore o quando l'intervento chirurgico abbia prodotto una ampia esposizione dell'articolazione in quanto ciò può accelerare l'assorbimento e determinare concentrazioni plasmatiche più elevate.

L'anestesia epidurale con qualsiasi anestetico locale può provocare ipotensione e bradicardia. Questa eventualità deve essere prevista e devono essere prese adeguate precauzioni che includono il pre-riempimento del circolo con soluzioni di cristalloidi o di colloidi. L'ipotensione deve essere trattata con un vasosoppressore, ad es. efedrina 10-15 mg per endovena. L'ipotensione grave può essere causata da ipovolemia a causa di emorragia o disidratazione, o da occlusione aortica o della cavità cardiaca in pazienti con ascite massiva, grandi tumori addominali o gravidanza in stato avanzato. In pazienti con scompenso cardiaco si deve evitare l'ipotensione marcata.

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

L'anestesia epidurale può causare paralisi intercostale e i pazienti con versamento pleurico possono soffrire di problemi respiratori. La setticemia può aumentare il rischio di formazione di ascesso intraspinale nel periodo post-operatorio.

Popolazione pediatrica:

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

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

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

Per l'anestesia epidurale, i bambini devono ricevere dosi crescenti adeguate all'età e al peso poiché soprattutto l'anestesia epidurale a livello toracico può dar luogo a ipotensione grave e a compromissione respiratoria.

Ogni ml di Bupivacaina Aurobindo 2,5 mg/ml soluzione iniettabile contiene circa 0,15 mmol (3,38 mg di sodio). Ogni ml di Bupivacaina Aurobindo 5,0 mg/ml soluzione iniettabile contiene circa 0,14 mmol (3,19 mg di sodio). Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Bupivacaina deve essere usato 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 e mexiletina in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi.

Non sono stati eseguiti studi specifici di interazione con bupivacaina e antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) tuttavia si consiglia cautela (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di bupivacaina in gravidanza. Studi animali hanno mostrato una riduzione della sopravvivenza dei piccoli ed effetti embriotossici (vedere paragrafo 5.3). Pertanto bupivacaina non deve essere iniettata in gravidanza a meno che non si ritenga che i benefici superano i rischi.

L'uso di soluzione di bupivacaina è controindicato nel blocco paracervicale in ostetricia, poiché può verificarsi bradicardia fetale in seguito a blocco paracervicale (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

La bupivacaina passa nel latte materno, ma in piccole quantità tali che non vi è rischio di effetti sui bambini a livelli di dose terapeutica.

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

Bupivacaina Aurobindo altera lievemente la capacità di guidare veicoli e 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 compromettere la locomozione e il grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

L'iniezione sub-aracnoide di Bupivacaina Aurobindo può portare ad anestesia spinale molto elevata possibilmente con apnea e grave ipotensione.

Il profilo delle reazioni avverse di Bupivacaina Aurobindo 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 dalla iniezione (ad es. trauma della fibra nervosa) o indirettamente (ad es. ascesso epidurale).

L'insorgenza di danni neurologici è una conseguenza rara ma ben nota dell'anestesia regionale e in particolare, dell'anestesia epidurale e spinale. Può esser dovuta a numerose cause, ad es. lesione diretta 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 dar luogo ad aree localizzate di parestesia o anestesia, debolezza motoria, perdita di controllo dello sfintere e paraplegia, occasionalmente permanenti.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento con Bupivacaina Aurobindo provenienti dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing sono elencate sotto per classe di sistema e organo e per 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 ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Classificazione della frequenza	Reazione avversa al farmaco
Disturbi del sistema immunitario	Raro	reazioni allergiche, reazioni/shock anafilattico. (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema nervoso	Comune	Parestesia, capogiri
	Non comune	Segni e sintomi di tossicità SNC (convulsioni, parestesia periorale, insensibilità della lingua, sensibilità acustica aumentata, disturbi visivi, perdita di coscienza, tremore, confusione della mente, tinnito, disartria, spasmi muscolari)
	Raro	Neuropatia, traumatismo nervo periferico, aracnoidite, paresi e 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	Ipertensione (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 di urina

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

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse al farmaco nei bambini sono simili a quelle negli adulti, tuttavia nei bambini, può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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 sistemiche tossiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale e il sistema cardiovascolare. Tali reazioni sono causate da elevate concentrazioni ematiche di un anestetico locale, che può comparire a causa d'iniezione intravascolare (accidentale), a sovradosaggio o ad assorbimento eccezionalmente rapido da aree ad elevata vascolarizzazione (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni sul

sistema nervoso centrale sono simili per tutti gli anestetici locali amidici, mentre le reazioni cardiache sono più dipendenti dal farmaco, sia quantitativamente che qualitativamente.

La tossicità del sistema nervoso centrale è una risposta graduale con sintomi e segni di gravità crescente. I primi sintomi sono solitamente parestesia nella regione circumorale, intorpidimento della lingua, sensazione di testa vuota, 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 per comportamento neurotico. Possono seguire incoscienza e convulsioni da grane male, che possono durare da pochi secondi a diversi minuti. Ipossia e ipercapnia si verificano rapidamente in seguito a convulsioni a causa di aumentata attività muscolare, insieme ad interferenza con la respirazione e possibile perdita della funzionalità delle vie aeree. Nei casi gravi può verificarsi apnea. Acidosi, iperpotassiemia e ipossia aumentano ed estendono gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo e escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

Nei casi gravi può essere osservata **tossicità del sistema cardiovascolare**, generalmente preceduta da segni di tossicità del sistema nervoso centrale. In pazienti sotto sedazione o in trattamento con anestesia generale, i sintomi prodromici sul sistema nervoso centrale possono essere assenti. In seguito a concentrazioni sistemiche elevate di anestetici locali possono verificarsi ipotensione, bradicardia, aritmia e persino arresto cardiaco, ma l'arresto cardiaco senza effetti prodromici sul sistema nervoso centrale si è verificato raramente.

Nei bambini, può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale quando il blocco viene somministrato durante anestesia generale.

Trattamento di tossicità acuta

L'iniezione dell'anestetico locale deve essere sospesa immediatamente se compaiono segni di tossicità sistemica acuta.

Il trattamento di pazienti con sintomi di tossicità sistemica includono l'interruzione delle convulsioni e assicurare adeguata ventilazione con ossigeno, se necessario con ventilazione (respirazione) assistita o controllata. Se si verificano convulsioni, i pazienti devono essere trattati immediatamente con thiopental 100-200 mg per iniezione endovenosa o diazepam 5-10 mg.

Convulsioni prolungate possono compromettere la ventilazione e l'ossigenazione del paziente. In tal caso, l'iniezione di un rilassante muscolare (ad es. succinilcolina 1 mg/kg di peso corporeo) faciliterà la ventilazione e l'ossigenazione può essere controllata. In queste situazioni può essere considerata l'immediata intubazione endotracheale.

Quando le convulsioni sono sotto controllo ed è stata assicurata un'adeguata ventilazione dei polmoni, generalmente non è necessario alcun altro trattamento. Tuttavia, in caso di ipotensione, può essere somministrato un vasopressore per via endovenosa, preferibilmente uno con attività inotropica, ad es. efedrina 15-30 mg.

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

Se si verificasse depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), deve essere preso in considerazione un trattamento adeguato con fluidi per via endovenosa, vasopressori, agenti inotropi e/o emulsioni lipidiche. Nei bambini, il dosaggio deve essere adeguato all'età e al peso.

L'arresto cardiaco dovuto a buivacaina può essere resistente al defibrillatore elettrico e la rianimazione deve essere proseguita energicamente per un periodo prolungato.

Il blocco spinale elevato o totale che causa paralisi respiratoria e ipotensione durante anestesia epidurale deve essere trattato assicurando e mantenendo la pervietà delle vie aeree e somministrando ossigeno tramite ventilazione assistita o controllata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici locali, amidi, codice ATC: N01BB01

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

La bupivacaina è un anestetico locale, di tipo amidico, a lunga durata d'azione con effetti anestetici ed analgesici. A dosi elevate produce anestesia chirurgica mentre a dosi più basse produce blocco sensoriale (analgesia) con blocco motorio meno pronunciato.

La comparsa e la durata dell'effetto dell'anestesia locale della bupivacaina dipende dalla dose e dal sito di somministrazione.

Come altri anestetici locali, bupivacaina causa un blocco reversibile della propagazione degli impulsi lungo le fibre nervose prevenendo il movimento verso l'interno degli ioni di sodio attraverso la membrana cellulare delle fibre nervose. I canali del sodio delle fibre nervose sono considerate un recettore delle molecole anestetiche locali.

Gli anestetici locali hanno effetti simili sulle membrane eccitabili, ad es. nel cervello e nel miocardio. Se eccessive quantità di farmaco raggiungono la circolazione sistemica, possono comparire segni e sintomi di tossicità, provenienti dal sistema nervoso centrale e dal sistema cardiovascolare.

La tossicità del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8) precede di solito gli effetti cardiovascolari poiché la tossicità del sistema nervoso centrale si verifica a concentrazioni plasmatiche più basse. Gli effetti diretti degli anestetici locali sul cuore includono conduzione lenta, inotropismo negativo e infine arresto cardiaco.

Gli effetti cardiovascolari indiretti (ipotensione, bradicardia) possono verificarsi dopo somministrazione epidurale a seconda dell'entità del blocco simpatico concomitante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bupivacaina ha un pKa di 8.2 e un coefficiente di ripartizione di 346 (25°C tampone n-octanolo/fosfato pH 7.4). I metaboliti hanno un'attività farmacologica inferiore a quella della bupivacaina.

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

Il metabolita mostra assorbimento completo e bifasico dallo spazio epidurale con emivite nell'ordine rispettivamente di 7 minuti e 6 ore. Il lento assorbimento limita la velocità di eliminazione della bupivacaina, il che spiega perché l'emivita apparente dopo somministrazione epidurale è più lunga rispetto a quella dopo somministrazione endovenosa.

Distribuzione ed eliminazione

Bupivacaina ha una clearance plasmatica totale di 0,58 l/min, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 73 l, un'emivita terminale di 2,7 h e una velocità di estrazione epatica intermedia di 0,38 dopo somministrazione EV. Si lega principalmente alla alfa 1 glicoproteina acida con un legame plasmatico del 96%. La clearance della bupivacaina è dovuta interamente al metabolismo epatico e è più sensibile ai cambiamenti della funzione intrinseca dell'enzima epatico che alla perfusione epatica.

Popolazione pediatrica

Nei bambini la farmacocinetica è simile a quella degli adulti.

Durante l'infusione epidurale continua è stata osservato un aumento della concentrazione plasmatica totale. Questa è correlata all'aumento post-operatorio della alfa 1 glicoproteina acida. La concentrazione non legata, ovvero farmacologicamente attiva, è simile prima e dopo chirurgia.

Bupivacaina attraversa rapidamente la placenta e viene rapidamente raggiunto l'equilibrio rispetto alla concentrazione non legata. Il grado di legame alle proteine plasmatiche nel feto è inferiore a quello della madre, e da luogo a concentrazioni plasmatiche totali più basse nel feto.

Bupivacaina è estensivamente metabolizzata a livello epatico, principalmente tramite idrossilazione aromatica a 4-idrossi-bupivacaina e N-dealchilazione a PPX, entrambe mediata dal citocromo P4503A4. Circa l'1% di bupivacaina viene escreto nell'urina come farmaco immodificato in 24 h e circa il 5% come PPX. Le concentrazioni plasmatiche di PPX e 4-idrossi-bupivacaina durante e dopo somministrazione continua di bupivacaina sono basse rispetto al farmaco originario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità acuta e subcronica, tranne quelli già segnalati in altre parti di questo documento.

Il potenziale mutageno e cancerogeno di bupivacaina non sono stati determinati.

La bupivacaina attraversa la placenta. In studi sulla tossicità per la riproduzione sono stati osservati ridotta sopravvivenza della prole del ratto ed embriomortalità nel coniglio a dosi di bupivacaina che erano 5 o 9 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo. Uno studio nelle scimmie rhesus ha suggerito comportamento postnatale alterato in seguito ad esposizione alla bupivacaina alla nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio idrossido (aggiustamento del pH)

Acido cloridrico (aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro trasparente di tipo I da 10 ml.

Ogni scatola contiene 1, 5, 10, 20 e 100 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Esclusivamente monouso.

Devono essere usate solo le soluzioni trasparenti, essenzialmente prive di particelle. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914, Malta

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"2,5 mg/ml soluzione iniettabile" 1 fiala in vetro da 10 ml AIC n. 044674012
"2,5 mg/ml soluzione iniettabile" 5 fiale in vetro da 10 ml AIC n. 044674024
"2,5 mg/ml soluzione iniettabile" 10 fiale in vetro da 10 ml AIC n. 044674036
"2,5 mg/ml soluzione iniettabile" 20 fiale in vetro da 10 ml AIC n. 044674048
"2,5 mg/ml soluzione iniettabile" 100 fiale in vetro da 10 ml AIC n. 044674051

"5 mg/ml soluzione iniettabile" 1 fiala in vetro da 10 ml AIC n. 044674063
"5 mg/ml soluzione iniettabile" 5 fiale in vetro da 10 ml AIC n. 044674075
"5 mg/ml soluzione iniettabile" 10 fiale in vetro da 10 ml AIC n. 044674087
"5 mg/ml soluzione iniettabile" 20 fiale in vetro da 10 ml AIC n. 044674099
"5 mg/ml soluzione iniettabile" 100 fiale in vetro da 10 ml AIC n. 044674101

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/05/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO