

UA/19588/01/01-38
big 18.08.2022 13

БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій Бупівакаїну гідрохлорид

Будь ласка, уважно прочитайте цю інструкцію перед використанням цього препарату, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок. Можливо, вам доведеться прочитати це ще раз.
- Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до лікаря, фармацевта чи медсестри.
- Цей препарат був призначений вам. Не давайте його нікому іншому. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їх симптоми хвороби такі ж, як у вас.
- У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта чи медсестри. Це також стосується будь-яких небажаних ефектів, не зазначених у цій інструкції. Дивіться розділ 4.

Що містить цей буклет?

1. Що таке БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій і в яких випадках він використовується?
2. Що треба знати, перш ніж використовувати БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?
3. Як застосовувати БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?
4. Які можливі побічні ефекти?
5. Як зберігати БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій І В ЯКИХ ВИПАДКАХ ВІН ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ?

Фармакотерапевтична група - Код АТХ: МІСЦЕВИЙ АНЕСТЕТИК: N01BB01

Цей препарат показаний для оніміння (знеболювання) частин тіла. Він використовується для припинення болю або для полегшення болю. Його можна використовувати для:

- Забезпечення оніміння частин тіла під час операції у дорослих і дітей старше 12 років.
- Зняття болю у дорослих, немовлят та дітей старше 1 року.

2. ЩО ТРЕБА ЗНАТИ, ПЕРШ НІЖ ВИКОРИСТОВУВАТИ БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?

Не використовуйте БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій, у наступних випадках:

- якщо у вас алергія на бупівакаїн, місцеві анестетики амідного типу або будь-які інші інгредієнти цього препарату (перелічені в розділі 6),
- внутрішньовенно, включаючи внутрішньовенну місцеву анестезію,
- у разі блокади парацервікального нерва під час акушерської анестезії.

Цей препарат має загальні специфічні протипоказання до спінальної анестезії. Ін'єкцію не слід робити в запалену або інфіковану тканину.

Якщо виникають сумніви, необхідно звернутися за порадою до лікаря або фармацевта.

Попередження та запобіжні заходи

Випадкова внутрішньосудинна ін'єкція, передозування або швидка резорбція в зоні з високою васкуляризацією можуть призвести до токсичної реакції, зокрема неврологічної або серцевої природи.

Якщо ви хворієте на будь-що з нижчепереліченого, вам необхідно повідомити свого лікаря:

- серцеві порушення, зокрема порушення шлуночкової провідності, подовження інтервалу QT, атріовентрикулярна блокада,
- тяжка печінкова недостатність,
- ниркова недостатність,
- будь-яке захворювання або лікування, що може зменшити печінковий кровотік (шок, серцева недостатність, лікування бета-блокаторами),
- гіперкаліємія (надмірно висока концентрація калію в крові), ацидоз (підвищена кислотність крові).

Особливі запобіжні заходи необхідні для людей похилого віку; необхідно бути обережними при повторних ін'єкціях, щоб уникнути накопичення цього препарату.

Перед прийомом БУПІВАКАЇНУ АГЕТАНУ 2,5 мг/мл, розчину для ін'єкцій, слід проконсультуватися зі своїм лікарем або фармацевтом.

Діти

У дітей <12 років застосування БУПІВАКАЇНУ АГЕТАНУ 2,5 мг/мл, розчину для ін'єкцій, з метою забезпечення оніміння частин тіла під час операції не встановлено. Використання БУПІВАКАЇНУ АГЕТАНУ 2,5 мг/мл, розчину для ін'єкцій, не встановлено у дітей < 1 року.

Забороно використовувати для дітей бупівакаїн, що містить адреналін, для спеціальних технік (наприклад, блокада пеніальної блокади, блокада по Оберсту) з метою забезпечення оніміння частин тіла, де уражені ділянки з кінцевими артеріями.

Інші ліки та БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій

Важливо повідомити свого лікаря та анестезіолога перед ін'єкцією бупівакаїну про всі ліки, які вам зараз призначили, які нещодавно були призначені вам, які ви зараз приймаєте без рецепта лікаря або які ви нещодавно приймали без рецепта.

Щоб уникнути взаємодії між кількома лікарськими засобами, зокрема з іншими місцевими анестетиками, або препаратами, які мають антиаритмічну дію, повідомте свого лікаря чи фармацевта, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або могли б прийняти будь-які інші ліки.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуйте груддю, думаєте, що можете завагітніти або плануєте мати дитину, зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей препарат.

Керування автомобілем та іншими механізмами

Цей препарат може погіршити реакційні здібності, необхідні для керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій містить натрій.

Цей лікарський засіб містить 63 мг натрію на 20-мл флакон, що еквівалентно 3,2% рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію для дорослої людини.

3. Як застосовувати БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?

57-
70

Для застосування бупівакаїну необхідне наступне:

- опитування для визначення анамнезу, лікування та загального стану пацієнта,
- доступ до венозного введення (інфузії) і наявність доступної апаратури для реанімації,
- наявність протисудомних препаратів (тіопентал, бензодіазепіни), вазопресорів, атропіну,
- постійний моніторинг серця (кардіоскоп) і моніторинг артеріального тиску,
- повільне введення пробної дози 3-5 мл (1-2 мл для дитини) бупівакаїну 5 мг/мл, що містить адреналін 1/200 000,
- повільне введення основної дози покровоко по 5 мл,
- постійний словесний контакт з пацієнтом.

Дозування має визначатися виключно лікарем, що проводить лікування.

Бупівакаїну гідрохлорид поставляється з адреналіном і без нього в концентрації

2.5 мг/мл та 5 мг/мл.

Застосування адреналіновмісних форм подовжує тривалість дії.

Найбільш концентровані форми викликають постійну та інтенсивну моторну блокаду.

Форма та концентрація, які необхідно використати, залежать від показань та бажаного результату (хірургічна анестезія або чиста аналгезія), а також від віку та стану захворювання пацієнта.

Анестетик у найнижчій можливій концентрації слід вводити в найнижчій дозі, що необхідна для забезпечення ефективної анестезії.

Застосування для дітей та підлітків

Залежно від типу необхідної аналгезії, бупівакаїн повільно вводиться або в епідуральний простір (частина хребта) або в інші частини тіла анестезіологом, який має досвід роботи в педіатричній анестезії. Дозування залежить від віку та ваги пацієнта і визначається анестезіологом.

Дозування

Дорослі

Дози, наведені в наступній таблиці, рекомендовані для застосування для середньої дорослої людини, яка визначається як молодий здоровий чоловік вагою 70 кг. Незалежно від типу анестезії, доза початкової ін'єкції не повинна перевищувати 150 мг, за винятком спинномозкової анестезії, де доза початкової ін'єкції не повинна перевищувати 20 мг.

Наступні ін'єкції: ін'єкція повторних доз бупівакаїну може призвести до помітного підвищення концентрації препарату в плазмі крові внаслідок накопичення.

Тому слід точно дотримуватися наступних інструкцій:

- Не можна робити другу ін'єкцію, поки не пройде принаймні 1/3 періоду напіввиведення бупівакаїну, тобто 45 хвилин.
- Доза, що використовується для другої ін'єкції, не повинна перевищувати третину максимально дозволеної початкової дози, якщо повторну ін'єкцію роблять через 45 хвилин, або половину початкової дози, якщо повторну ін'єкцію роблять через 90 хвилин.
- Починаючи з третьої ін'єкції: ін'єкція третини початкової дози після половини одного періоду напіввиведення (тобто 75 хвилин) або ін'єкція половини дози після одного періоду напіввиведення (тобто 150 хвилин).

Слід розглянути можливість зниження дози пацієнтам літнього віку, особливо якщо необхідно робити повторні ін'єкції

Таблиця 1:

Схеми дозування для початкового введення дорослим та дітям віком від 12 років**

	Розчин	Звичайна доза* - Максимальна доза (мг)	Об'єм (мл)
Місцева пристінкова інфільтрація	2,5 мг/мл	Кілька мг-2 мг/кг	Кілька мл-50
Блокади периферичних нервів			
• Блокади міжреберних нервів	5 мг/мл	10-15 на нерв; максимум 150 загалом	2-3 на нерв
• Блокади сплетіння	2,5 мг/мл	62,5-150	<60
	5 мг/мл	100-150	<30
• Стволові блокади	2,5 мг/мл	12,5-50 залежно від нерва	5-20
	5 мг/мл	25-100 залежно від нерва	5-20
Торакальна епідуральна анестезія при хірургічних втручаннях	5 мг/мл	25-50	5-10
Поперекова епідуральна анестезія при хірургічних втручаннях, включаючи кесарів розтин	5 мг/мл	75-150	15-30
Тривала поперекова епідуральна інфузія для знеболення (післяопераційне, акушерське, лікування неопластичного болю тощо)	2,5 мг/мл	12,5-18,5/год; максимальна доза/24 год: 400 мг	5-7,5/год
Каудальна анестезія при хірургічних втручаннях	5 мг/мл	75-150	15-30
Спинальна анестезія	5 мг/мл	5-20	1-4

* включаючи тестову дозу ** 40 кг

Діти

(див. «Запобіжні заходи при застосуванні»).

-58-
75

Таблиця 2:
Рекомендації щодо дозування для дітей віком до 12 років*

	Концентрація (мг/мл)	Об'єм (мл/кг)	Доза (мг/кг)	Початок (хв)	Тривалість дії (год)
Лікування гострого болю (інтраопераційно та після операції)					
Каудальне епідуральне введення	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Епідуральне введення в поперековий відділ	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6



	Концентрація (мг/мл)	Об'єм (мл/кг)	Доза (мг/кг)	Початок (хв)	Тривалість дії (год)
Торакальне епідуральне введення б)	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Місцева анестезія (наприклад, незначні нервові блокади та інфільтрація)	2,5		0,5-2,0		
	5		0,5-2,0		
Блокади периферичних нервів (наприклад, клубово-пахова-клубово-підшлункова)	2,5		0,5-2,0	а)	
	5		0,5-2,0	а)	

• Або 40 кг

а) Початок та тривалість блокади периферичних нервів залежать від типу блокади та введеної дози.

б) Торакальні епідуральні блокади необхідно проводити поступово, доки не буде досягнуто бажаного рівня анестезії. Для дітей дозування слід розраховувати на основі маси тіла до 2 мг/кг.

Спосіб та шляхи введення:

Ін'єкція (за винятком внутрішньовенного введення).

Після першого відкриття не використовуйте флакон повторно.

Частота введення

Частота та час прийому цього препарату визначаються виключно анестезіологом.

Тривалість лікування визначається виключно анестезіологом.

Тривалість лікування

У всіх випадках суворо дотримуйтесь приписів лікаря.

Якщо ви прийняли більше АДРЕНАЛІНУ АГЕТАНУ 2,5 мг/мл, розчину для ін'єкцій, ніж слід:

Випадкові внутрішньосудинні ін'єкції місцевих анестетиків можуть викликати негайні (від секунд до хвилин) системні токсичні реакції. При передозуванні системна токсичність з'являється пізніше (через 15-60 хвилин після ін'єкції) через повільніше підвищення концентрації місцевих анестетиків у крові.

Ін'єкція надмірної кількості бупівакаїну в спинномозкову рідину може призвести до розширення блокади, що може призвести до тотальної спінальної анестезії.

Передозування, випадкова внутрішньосудинна ін'єкція, аномально швидке системне всмоктування або накопичення через затримку виведення можуть призвести до надмірно високої концентрації бупівакаїну в плазмі крові, що може призвести до ознак гострої токсичності, що може спричинити надзвичайно серйозні побічні ефекти. Ці токсичні реакції впливають на центральну нервову систему та серцево-судинну систему.

Загалом для місцевих анестетиків ознаки нейротоксичності передують ознакам серцевої токсичності; однак, через особливий профіль серцевої токсичності бупівакаїну та через відносно часте поєднання місцевої анестезії із седатцією або навіть загальною анестезією, особливо у дітей, ознаки серцевої токсичності можуть спостерігатися одночасно (або навіть раніше) з ознаками нейротоксичності. При визначенні у венозній крові загальна концентрація бупівакаїну в циркуляції, при якій виникають початкові ознаки неврологічної та серцевої токсичності, становить 1,6 мкг/мл.

Ознаки токсичності можуть полягати в наступному:

- Центральна нервова система: нервозність, збудження, позіхання, тремор, побоювання, мимовільні рухи очних яблук, непереборне бажання говорити, головний біль, нудота, шум у вухах. Ці ознаки вимагають пильної уваги, щоб уникнути загострення: судоми, що супроводжуються збоєм центральної нервової системи.
- Дихальна система: тахіпное з наступним апное (прискорення дихання з наступною більш-менш повною зупинкою).
- З боку серцево-судинної системи: прискорення серцевого ритму, артеріальна гіпотензія з можливістю колапсу (погане самопочуття з падінням артеріального тиску), серцеві розлади (шлуночкова екстрасистолія), фібриляція шлуночків, порушення провідності (атріовентрикулярна блокада). Такі ознаки з боку серцево-судинної системи можуть призвести до зупинки серця.

Ознаки неврологічної токсичності зазвичай виникають одночасно з ознаками з боку серцево-судинної системи.

Концентрація в плазмі, за якої виникають початкові ознаки нейро- та кардіо-токсичності, становить 1,6 мкг/мл.

4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх. Побічні ефекти, пов'язані з місцевими анестетиками, надзвичайно рідкісні за відсутності передозування, аномально швидкого системного всмоктування або ненавмисного внутрішньосудинного введення; у цих випадках вони можуть бути надзвичайно серйозними, особливо щодо серцевих та неврологічних розладів.

За відсутності передозування побічні ефекти наступні:

- Дуже часто: зниження артеріального тиску, нудота.
- Часто: головний біль, відчуття поколювання, запаморочення, уповільнення або прискорення серцевого ритму, блювання, затримка сечі, гіпертермія.
- Нечасто: зниження чутливості шкіри.
- Рідкісні: алергічні реакції (анафілактичний шок), косоокість, двоїння в очах.

Крім того, після епідуральної або спінальної анестезії можуть виникнути наступні неврологічні ускладнення. Ці ускладнення можуть зникати повільно або можуть зберігатися постійно.

- Запалення нерва.
- Захворювання нервової системи.
- Параліч нижніх кінцівок.
- Частковий або повний синдром кінського хвоста проявляється такими симптомами, як затримка сечі, нетримання калу та сечі, втрата чутливості промежини та статевої функції, постійна анестезія, парестезія, слабкість, параліч нижніх кінцівок та втрата контролю над сфінктером. Всі ці симптоми можуть бути незворотними або неповністю, повільно зникати.

- Опускання повік у поєднанні зі звуженням зіниць, а іноді й зниженням потовиділення (синдром Гомера). Виникає після епідурального введення або введення в області грудної клітки/голови/ший.
- Асиметричне потовиділення та почервоніння верхньої частини грудей, шиї або обличчя (синдром Арлекіна).
- Внутрішньочерепна гематома.

Додаткові побічні ефекти у дітей та підлітків

Побічні реакції на ліки у дітей подібні до побічних реакцій на ліки у дорослих.

Сповіщення про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта чи медсестри. Це також стосується будь-яких небажаних ефектів, не зазначених у цій інструкції. Ви також можете повідомляти про побічні ефекти безпосередньо через національну систему звітності: Агентство Національної безпеки лікарських засобів та продуктів охорони здоров'я (ANSM) та мережу регіональних центрів фармаконагляду - Веб-сайт: www.signalement-sante.gouv.fr. Повідомляючи про побічні ефекти, ви допомагаєте надати більше інформації про безпеку препарату.

5. ЯК ЗБЕРІГАТИ БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці після «ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ»: Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.

Не викидайте ліки у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати ліки, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. ВМІСТ ПАКЕТА ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ ЩО МІСТИТЬ БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій:

Як виглядає БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій, та вміст упаковки:

Діюча речовина:

Бупівакаїну гідрохлориду моногідрат2,64 мг

Кількість, що відповідає безводному бупівакаїну гідрохлориду2,50 мл

Для 1 мл

Інші компоненти:

Натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Цей препарат випускається у формі розчину для ін'єкцій у 20 мл (скляному) флаконі.

Коробка містить 1, 10 або 25 шт.

Власник реєстраційного посвідчення лікарського засобу/Користувач/Виробник

Лабораторія АГЕТАН 1, рю Александер Флемінг 69007

ЛІОН – Франція

Остання дата, коли цей документ було переглянуто: жовтень 2021 р.

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей препарат доступна на веб-сайті ANSM (Франція).

Наступна інформація призначена лише для медичних працівників:

Перед застосуванням продукт слід візуально перевірити на наявність твердих частинок і зміну кольору. Слід використовувати лише прозорий, безбарвний або злегка жовтий розчин без частинок або осаду.



UA/19588/01/01
вип 18.08.2022-43-
60

ДОДАТОК І

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Бупівакаїну гідрохлориду моногідрат..... 2,64 мг
Кількість, що відповідає безводному бупівакаїну гідрохлориду..... 2,50 мг

На 1 мл розчину для ін'єкцій.

Один флакон об'ємом 20 мл містить 52,80 мг бупівакаїну гідрохлориду моногідрату.
Допоміжні речовини з відомою дією: натрій.

Кожен мл розчину для ін'єкцій містить 3,15 мг натрію, що еквівалентно 0,14 ммоль натрію.
Кожен флакон об'ємом 20 мл містить 63 мг натрію, що еквівалентно 2,7 ммоль натрію.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показання до застосування

- Хірургічна анестезія у дорослих і дітей від 12 років.
- Лікування гострого болю у дорослих, немовлят та дітей віком від 1 року

4.2. Дозування та спосіб застосування

Бупівакаїн повинен застосовуватися лише лікарями або під відповідальністю лікарів, які мають досвід роботи в техніках місцевої або регіональної анестезії. Обладнання та препарати, необхідні для моніторингу та невідкладної реанімації, мають бути негайно доступними (див. розділ 4.4). Перед виконанням периферичних або центральних блокад або введенням великих доз пацієнтам необхідно встановити внутрішньовенну лінію. Моніторинг ЕКГ повинен бути постійним.

Бупівакаїну гідрохлорид доступний з або без адреналіну (1/200 000) у концентраціях 2,5 мг/мл та 5 мг/мл. Форма та концентрація, що використовуються, залежать від показань та цільового призначення (хірургічна анестезія або просте знеболення), віку та можливих супутніх патологій пацієнта. Використання адреналіновмісних форм подовжує тривалість дії. Найбільш концентровані форми забезпечують більш послідовну та інтенсивну моторну блокаду.

Анестетик у найнижчій можливій концентрації слід вводити в найнижчій дозі, що необхідна для забезпечення ефективної анестезії.

Дозування

Дорослі

Далі наведено дози, рекомендовані для застосування для середньої дорослої людини, яка визначається як здоровий молодий чоловік вагою 70 кг. Незалежно від типу анестезії, доза початкової ін'єкції не повинна перевищувати 150 мг, за винятком спинномозкової анестезії, де доза початкової ін'єкції не повинна перевищувати 20 мг.

Наступні ін'єкції: ін'єкція повторних доз бупівакаїну може призвести до помітного підвищення концентрації препарату в плазмі крові внаслідок накопичення. Тому слід точно дотримуватися наступних інструкцій:

- не можна робити другу ін'єкцію, поки не пройде принаймні 1/3 періоду напіввиведення бупівакаїну, тобто 45 хвилин;
- доза, що використовується для другої ін'єкції, не повинна перевищувати третину максимально дозваної початкової дози, якщо повторну ін'єкцію роблять через 45 хвилин, або половину початкової дози, якщо повторну ін'єкцію роблять через 90 хвилин;
- починаючи з третьої ін'єкції: ін'єкція третини початкової дози після половини одного періоду напіввиведення (тобто 75 хвилин) або ін'єкція половини дози після одного періоду напіввиведення (тобто 150 хвилин).

Слід розглянути можливість зниження дози пацієнтам літнього віку, особливо якщо необхідно робити повторні ін'єкції (див. розділ 4.4).

Таблиця 1: Схеми дозування для початкового введення дорослим та дітям віком від 12 років**

	Розчин	Звичайна доза*- Максимальна доза (мг)	Об'єм (мл)	
Місцева інфільтрація	пристінкова	2,5 мг/мл	Кілька мг-2 мг/кг	Кілька мл-50
Блокади периферичних нервів				
• Блокади міжреберних нервів	5 мг/мл	10-15 на нерв; максимум 150 загалом	2-3 на нерв	
• Блокади сплетіння	2,5 мг/мл	62,5-150	<60	
	5 мг/мл	100-150	<30	
• Стволові блокади	2,5 мг/мл	12,5-50 залежно від нерва	5-20	
	5 мг/мл	25-100 залежно від нерва	5-20	
Торакальна анестезія при	епідуральна хірургічних	5 мг/мл	25-50	5-10
Поперекова анестезія при втручаннях,	епідуральна хірургічних включаючи	5 мг/мл	75-150	15-30
Тривала епідуральна анестезія знеболення (післяопераційне, акушерське,	поперекова інфузія для лікування	2,5 мг/мл	12,5-18,5/год; максимальна доза/24 год: 400 мг	5-7,5/год
Каудальна анестезія при хірургічних втручаннях		5 мг/мл	75-150	15-30
Спинальна анестезія		5 мг/мл	5-20	1-4

*включаючи тестову дозу

**40 кг

15-
62

Діти

Діти від 1 до 12 років

Регіональні анестезіологічні процедури для дітей мають виконуватися кваліфікованими лікарями, що знайомі з цією групою населення та технікою.

Дози, вказані в таблиці, слід розглядати як рекомендації для застосування в педіатрії. Можуть зустрічатися індивідуальні варіації. Для дітей з високою масою тіла часто потрібне поступове зниження дози, що має ґрунтуватися на ідеальній масі тіла. Необхідно ознайомитися зі стандартними підручниками щодо факторів, що впливають на конкретні техніки блокади, та щодо вимог стосовно окремих пацієнтів. Слід застосовувати найнижчу дозу, необхідну для належного знеболювання.

Таблиця 2: Рекомендації щодо дозування для дітей віком до 12 років*

	Конц. мг/мл	Об'єм мл/кг	Доза мг/кг	Початок хв	Тривалість дії год
Лікування гострого болю (інтраопераційно та після операції)					
Каудальне епідуральне введення	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Епідуральне введення в поперековий відділ	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Торакальне епідуральне введення ^{б)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Місцева анестезія (наприклад, незначні нервові блокади та інфільтрація)	2,5		0,5-2,0		
	5		0,5-2,0		
Блокади периферичних нервів (наприклад, клубово-паховий – клубово-підчеревний)	2,5		0,5-2,0	а)	
	5		0,5-2,0	а)	

* Або 40 кг

а) Початок та тривалість блокади периферичних нервів залежать від типу блокади та введеної дози.

б) Торакальні епідуральні блокади необхідно проводити поступово, доки не буде досягнуто бажаного рівня анестезії.

Для дітей дозування слід розраховувати на основі маси тіла до 2 мг/кг.

Щоб уникнути внутрішньосудинної ін'єкції, аспірацію слід повторити до та під час введення основної дози. Її слід вводити повільно, зростаючими дозами, особливо під час епідурального введення до поперекового та грудного відділів, постійно та уважно спостерігаючи за життєвими функціями пацієнта.

Перитонзиллярну інфільтрацію проводили у дітей віком від 2 років із застосуванням бупівакаїну 2,5 мг/мл, при цьому доза становила 7,5-12,5 мг на мигдалину.

Клубово-пахово-клубово-підшлункову блокаду проводили у дітей віком від 1 року та старше із застосування бупівакаїну 2,5 мг/мл, при цьому доза становила 0,1-0,5 мл/кг, що еквівалентно 0,25-1,25 мг/кг. Діти віком від 5 років отримували бупівакаїн 5 мг/мл, при цьому доза становила 1,25-2 мг/кг.

Для пеніальної блокади застосовували бупівакаїн 5 мг/мл, при цьому загальні дози становили 0,2-0,5 мл/кг, що еквівалентно 1-2,5 мг/кг.

Безпека та ефективність Бупівакаїну Агетану 2,5 мг/мл, розчине для ін'єкцій

у дітей < 1 року не встановлені. Доступні лише обмежені дані.

Безпека та ефективність періодичної епідуральної болосної ін'єкції або безперервної інфузії не встановлені. Доступні лише обмежені дані.

Метод застосування

Наступні правила однаково застосовуються як для блокад центрального нерва, так і для блокад периферичних нервів. Жодне з цих правил не захищає повністю від можливого нещасного випадку (зокрема судомного або серцевого), проте вони дають змогу зменшити його частоту та тяжкість.

Для запобігання внутрішньосудинної ін'єкції рекомендується обережна аспірація до та під час ін'єкції. За відсутності протипоказань рекомендована пробна доза складає 3-5 мл (для дітей 1-2 мл) бупівакаїну 2,5 мг/мл з адреналіном 1:200 000. Ненавмисне внутрішньосудинне введення можна розпізнати за тимчасовим збільшенням частоти серцевих скорочень або падінням систолічного артеріального тиску протягом хвилини після ін'єкції. Випадкове інтратекальне введення можна розпізнати за ознаками спінальної блокади (парестезія ніг, зниження чутливості в області сідниць у пацієнтів у свідомості).

Основну дозу слід вводити повільно, поступово, приблизно по 5 мл, уважно спостерігаючи за життєвими функціями пацієнта та підтримуючи словесний контакт. Якщо виникають симптоми токсичності (див. розділ 4.9), слід негайно припинити ін'єкцію.

Якщо обидві техніки використовуються одночасно (наприклад, блокада стегнової кістки та блокада сідничного нерва), запобіжні заходи слід застосовувати подібним чином: загальна доза, навіть якщо вона вводиться поступово, становить дозу, яку слід враховувати.

У разі введення суміші місцевих анестетиків ризик токсичності має враховувати загальну введену дозу, та слід суворо виконувати правило кумулятивної токсичності сумішей.

Особливі випадки центральної анестезії

- Рекомендується вводити розчин за температури приблизно 20 °С, оскільки введення розчину за нижчої температури може бути болючим.

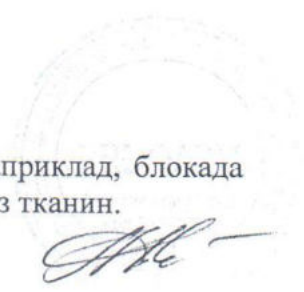
- Під час спінальної анестезії слід пам'ятати, що розподіл анестезії залежить від кількох факторів, включаючи обсяг ін'єкцій та положення пацієнта до та під час ін'єкції. Для пацієнтів літнього віку та жінок на пізніх термінах вагітності дозу слід зменшити через потенційний ризик надмірної спинномозкової блокади.

Після першого відкриття не використовуйте флакон повторно.

4.3. Протипоказання

- Підвищена чутливість до бупівакаїну, місцевих анестетиків, пов'язаних з амідом, або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1;
- регіональна внутрішньовенна анестезія;
- парацервікальна блокада нерва в акушерстві;
- загальні специфічні протипоказання до спінальної анестезії;
- ін'єкція в запалену або інфіковану тканину.

Ін'єкція бупівакаїну, що містить адреналін, в області кінцевих артерій (наприклад, блокада пеніальної блокади, блокада по Оберсту) може спричинити ішемічний некроз тканин.



44-
64

Примітка: Специфічних протипоказань для дітей не виявлено.

4.4. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Особливі застереження

Звертаємо увагу спортсменів на те, що цей медикамент містить активну речовину, яка може викликати позитивну реакцію в тестах, що проводяться під час допінг-контролю.

Запобіжні заходи при застосуванні

Загальні запобіжні заходи

Перед виконанням периферичних або центральних блокад або введенням великих доз пацієнтам необхідно встановити внутрішньовенну лінію.

Під час використання бупівакаїну необхідно слідкувати за тим, щоб введення не було внутрішньосудинним.

Токсичні рівні в крові можуть спостерігатися після випадкової внутрішньосудинної ін'єкції, передозування або швидкого всмоктування в сильно васкуляризованій зоні. Вони можуть викликати тяжкі побічні реакції, включаючи неврологічні та серцеві реакції (див. розділи 4.8 та 4.9). Як і для всіх місцевих анестетиків, існують правила щодо способу введення бупівакаїну, щоб звести до мінімуму виникнення токсичних концентрацій (див. розділ 4.2). Жодне з цих правил повністю не захищає від можливого нещасного випадку, але вони зменшують їх частоту та серйозність.

Крім того, бупівакаїн повинен застосовуватися тільки лікарями або під відповідальністю лікарів, які мають досвід роботи в техніках місцевої або регіональної анестезії. Обладнання та препарати, необхідні для моніторингу та невідкладної реанімації, мають бути негайно доступні.

Реанімаційне обладнання повинно включати: протисудомні препарати (тіопентал, бензодіазепіни), вазопресори, атропін, обладнання, необхідне для інтубації та оксигенації пацієнта, дефібрилятор. Нарешті, обладнання повинно включати кардіоскоп і забезпечувати безперервний контроль артеріального тиску.

Запобіжні заходи щодо техніки анестезії

Інфільтраційна анестезія: якщо ділянка, що підлягає анестезії, велика або сильно васкуляризована, за відсутності протипоказань буде використано розчин бупівакаїну з адреналіном.

Під час епідуральної та спінальної анестезії у пацієнтів з гіповолемією (незалежно від походження гіповолемії) може розвинутися раптова тяжка артеріальна гіпотензія та брадикардія незалежно від місцевої анестезії, що використовується. Тому гіповолемію слід попередити. Випадки гіпотензії слід лікувати вазопресорними речовинами та/або заповненням судин.

Виникнення гематоми слід перевірити в період після анестезії, після блокади периферичних нервів або інфільтрації у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію з лікувальною або профілактичною метою. З тих самих причин слід уважати спостерігати за пацієнтами, які отримують лікування, що може знизити агрегацію тромбоцитів (наприклад, аспірин, тиклопідин), з тяжкою тромбоцитопенією або зазвичай із серйозними порушеннями гемостазу.

Деякі методи регіональної анестезії голови та шиї вимагають певних запобіжних заходів.

Ненавмисна внутрішньосудинна ін'єкція, навіть якщо вона зроблена з низькою дозою, може спричинити церебральну токсичність.

-11-
65

Ретробульбарна та перибульбарна ін'єкція: порушення в субарахноїдальному просторі може спричинити токсичні реакції, такі як тимчасова сліпота, серцево-судинний колапс, апное або судоми. Крім того, при застосуванні цієї техніки існує невеликий ризик тривалих офтальмологічних моторних розладів, що можуть призвести до ураження та/або локального токсичного впливу на м'язи або нерви (див. розділ 4.8).

Існує можливість розширення до цервікальної блокади у разі дуже тривалого утримування положення Тренделенбурга.

Існують післяреєстраційні повідомлення про хондроліз у пацієнтів, які отримували внутрішньосуглобову інфузію місцевих анестетиків, включаючи бупівакаїн. Слід уникати постійних внутрішньосуглобових інфузій бупівакаїну, оскільки ефективність та безпека такого застосування не встановлені.

Запобіжні заходи через серцеву токсичність бупівакаїну

Необхідно дотримуватися інструкцій щодо способу його застосування, зокрема, щоб запобігти будь-якому ризику занадто високих концентрацій у плазмі крові, що можуть спричинити серйозні порушення шлуночкового ритму: двонаправлену тахікардію та шлуночкову тахікардію, які можуть призвести до фібриляції шлуночків з наступною асистолією.

Особливо ретельно слід наглядати за пацієнтами з порушеннями шлуночкової провідності, тобто значним розширенням комплексу QRS.

Бупівакаїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам із подовженим інтервалом QT, оскільки він подовжує ефективний рефрактерний період.

Хоча в рекомендованих дозах бупівакаїн не впливає на атріовентрикулярну провідність, через можливе уповільнення у разі випадкового передозування, ЕКГ пацієнтів із повною атріовентрикулярною блокадою без допомоги та, які отримують бупівакаїн, має ретельно контролюватися.

При застосуванні бупівакаїну та, на відміну від більшості місцевих анестетиків, ознаки серцевої токсичності можуть з'являтися одночасно з ознаками нейротоксичності, особливо у дітей.

Інші запобіжні заходи для певних груп пацієнтів

Печінкова недостатність: оскільки бупівакаїн метаболізується в печінці, при тяжкому порушенні функції печінки дози слід обмежувати, а будь-яке поновлення ін'єкцій у таких пацієнтів слід суворо контролювати, щоб уникнути передозування.

З цієї ж причини бупівакаїн слід застосовувати з обережністю, коли патологія (шоковий стан, серцева недостатність) або супутня терапія (бета-блокатор) загрожує зниженням печінкового кровотоку.

Люди літнього віку: через знижений кліренс бупівакаїну, що спостерігається у пацієнтів літнього віку □ дозу слід зменшити, щоб уникнути гострої токсичності.

Гіпоксія та гіперкаліємія підвищують ризик серцевої токсичності від бупівакаїну і можуть потребувати корекції дози. Ацидоз збільшує вільну фракцію бупівакаїну і, отже, може посилити його неврологічну та серцеву токсичність. Аналогічно, тяжка ниркова недостатність може підвищити токсичність бупівакаїну через ацидоз, який він може викликати.



45-
66

Цей лікарський засіб містить 63 мг натрію на 20-мл флакон, що еквівалентно 3,2% рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію для дорослої людини.

Діти

Для епідуральної анестезії дітям слід призначати наростаючі дози, що відповідають їхньому віку та масі тіла, оскільки саме епідуральна анестезія на грудному рівні може призвести до тяжкої гіпотензії та дихальних порушень.

Застосування бупівакаїну для внутрішньосуглобової блокади у дітей віком від 1 до 12 років не задокументоване.

Застосування бупівакаїну для блокади основних нервів у дітей віком від 1 до 12 років не задокументоване.

Проблеми зі спонномозковими блокадами

Про недостатню ефективність зазвичай повідомляють при спинномозкових блокадах, що виконуються місцевими анестетиками, і можуть включати проблеми з підходом, помилки при підготовці або ін'єкції препаратів, неадекватну дифузію продуктів у цереброспінальній рідині, недостатню дію продуктів на нервову тканину та труднощі, пов'язані з веденням пацієнтів.

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Бупівакаїн слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують антиаритмічні засоби з місцевою анестезуючою активністю, такі як лідокаїн та априндин, оскільки токсичні ефекти є адитивними.

4.6. Фертильність, вагітність і лактація

Вагітність

Препарат не слід застосовувати при блокаді парацервікального нерва під час акушерської анестезії через ризик гіпертонусу матки з впливом на новонародженого (гіпоксія).

Дослідження, проведені на тваринах, не показали ніякого тератогенного ефекту, але засвідчили фетотоксичність.

Клінічно на даний момент немає достатньо релевантних даних для оцінки можливого мальформаційного ефекту бупівакаїну при його застосуванні протягом першого триместру вагітності.

Тому, як запобіжний захід, бажано не застосовувати бупівакаїн протягом першого триместру вагітності.

Тим не менш, на сьогоднішній день під час акушерського застосування бупівакаїну в кінці вагітності або під час пологів не повідомлялося про особливий фетотоксичний ефект.

Лактація

Як і всі місцеві анестетики, бупівакаїн проникає у грудне молоко. Однак, враховуючи невелику кількість, що виділяється з молоком, годування груддю можливе після регіональної анестезії.

Фертильність

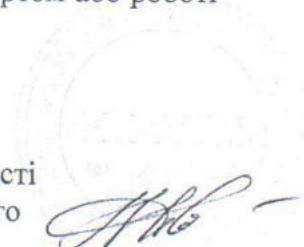
Клінічних даних щодо впливу бупівакаїну на фертильність немає.

4.7. Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами

Цей препарат може погіршити здатність до реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

4.8. Побічні ефекти

Побічні ефекти, пов'язані з місцевими анестетиками, дуже рідкісні за відсутності передозування, аномально швидкого системного всмоктування або випадкового



50
64

внутрішньосудинного введення; у цих випадках вони можуть бути дуже серйозними, особливо на серцевому та неврологічному рівні (див. розділ 4.9).

За відсутності аномально високих рівнів у плазмі, профіль несприятливих ефектів бупівакаїну подібний до інших місцевих анестетиків тривалої дії, пов'язаних з амідом.

Вищезгадані несприятливі ефекти описані нижче.

Дуже часто (> 1/10):

- судинні порушення: гіпотонія,
- шлунково-кишкові розлади: нудота.

Поширені (> 1/100):

- порушення з боку нервової системи: головний біль, пов'язаний з поперековою пункцією, парестезії,
- порушення з боку органів слуху та рівноваги: запаморочення,
- серцеві порушення: брадикардія, тахікардія,
- шлунково-кишкові розлади: блювання,
- порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: затримка сечі,
- загальні розлади та реакції у місці введення: гіпертермія.

Нечасто (> 1/1 000):

- порушення з боку нервової системи: гіпестезія.

Рідкісні (> 1/10 000):

- порушення з боку імунної системи: алергічні реакції (анафілактичний шок),
- порушення зору: косоокість, диплопія.

Невизначена частота:

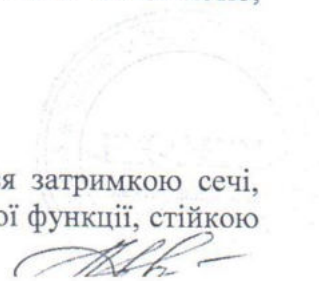
- порушення з боку нервової системи: епідуральна анестезія або регіонарне введення в грудну область або в область голови та/або шиї, що може спричинити блокаду симпатиків, що призводить до транзиторних симптомів, таких як синдром Горнера, синдром Арлекіна.

Побічні ефекти, пов'язані з введенням препарату, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нерва (наприклад, зниження артеріального тиску, брадикардія під час центральної анестезії), явищ, спричинених безпосередньо голковою пункцією (спінальна гематома), явищ, непрямою причиною яких стала голкова пункція (менінгіт, епідуральний абсцес), або явищ, пов'язаних з витоком спинномозкової рідини (наприклад: головний біль через порушення твердої оболонки мозкової оболонки).

Під час спінальної анестезії головним болям, які частіше виникають у молодих людей, можна запобігти за допомогою голок 25-го калібру.

Крім того, після епідуральної або спінальної анестезії можуть виникнути наступні неврологічні ускладнення. Ці ускладнення можуть бути незворотними або неповністю, повільно зникати:

- стійка радикулопатія;
- периферична нейропатія;
- параплегія;
- частковий або повний синдром кінського хвоста, що проявляється затримкою сечі, нетриманням калу та сечі, втратою чутливості промежини та статевої функції, стійкою



- 57-
68
- анестезією, парестезією, слабкістю, паралічем нижніх кінцівок та втратою контролю над сфінктером. Всі ці симптоми можуть повільно зникати або зберігатися постійно;
- внутрішньочерепна субдуральна гематома.

Діти

У дітей побічні ефекти такі ж, як і у дорослих. Однак у дітей може бути важко виявити ранні ознаки токсичності місцевої анестезії, особливо у випадках, коли блокада проводиться під седацією або під загальною анестезією.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливе значення має повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичні працівники повідомляють про будь-які підозрювані побічні ефекти через національну систему звітності: Агентство Національної безпеки лікарських засобів та продуктів охорони здоров'я (ANSM) та мережу регіональних центрів фармаконагляду - Веб-сайт: www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Передозування

Випадкові внутрішньосудинні ін'єкції місцевих анестетиків можуть викликати негайні (від секунд до хвилин) системні токсичні реакції. При передозуванні системна токсичність з'являється пізніше (через 15-60 хвилин після ін'єкції) через повільніше підвищення концентрації місцевих анестетиків у крові.

Ін'єкція в спинномозкову рідину надмірної кількості бупівакаїну, ймовірно, призведе до розширення блокади, що може призвести до повної спінальної анестезії.

Передозування, випадкова внутрішньосудинна ін'єкція, аномально швидке системне всмоктування або накопичення внаслідок затримки виведення можуть призвести до надмірної концентрації бупівакаїну в плазмі крові; це призводить до ознак гострої токсичності, що може призвести до дуже серйозних побічних ефектів. Ці токсичні реакції стосуються центральної нервової системи та серцево-судинної системи.

Загалом для місцевих анестетиків ознаки нейротоксичності передують ознакам серцевої токсичності; однак, через особливий профіль серцевої токсичності бупівакаїну та через відносно часте поєднання місцевої анестезії із седацією або навіть загальною анестезією, особливо у дітей, ознаки серцевої токсичності можуть спостерігатися одночасно (або навіть раніше) з ознаками нейротоксичності.

Виміряно у венозній крові: загальна циркулююча концентрація бупівакаїну, при якій можуть з'явитися перші ознаки неврологічної та серцевої токсичності, становить 1,6 мкг/мл.

Ці ефекти:

Токсичність центральної нервової системи

Це відповідає дозозалежній реакції з симптомами та ознаками посилення тяжкості. Початкові симптоми включають неспокій, побоювання, логорею, позіхання, запаморочення, кругові парестезії, оніміння язика, дзвін у вухах і гіперакузію. Ці тривожні ознаки не слід неправильно тлумачити як невротичну поведінку. Порушення зору і посмикування або посмикування є більш серйозними ознаками, які можуть передувати розвитку генералізованих судом. Це може супроводжуватися втратою свідомості та тоніко-клонічними судомами, тривалість яких може становити від кількох секунд до декількох хвилин. Гіпоксія та гіперкапнія швидко виникають під час судом через збільшення м'язової активності, а також порушення дихання. У важких випадках може виникнути апное.

Серцево-судинна токсичність

Бупівакаїн має особливу серцеву токсичність. Високі концентрації в плазмі можуть викликати серйозні шлуночкові аритмії, такі як двонаправлена тахікардія та шлуночкова тахікардія, що може призвести до фібриляції шлуночків та до асистолії шляхом електромеханічної дисоціації. Надмірні концентрації в плазмі також можуть спричинити велику брадикардію та порушення атріовентрикулярної провідності; гемодинамічно також може спостерігатися зниження скоротливості з гіпотензією. Всі ці порушення можуть призвести до зупинки серця.

Лікування

Необхідно мати наготові ліки та реанімаційне обладнання.

Якщо під час ін'єкції місцевої анестезії з'являються ознаки гострої системної токсичності, ін'єкцію слід негайно припинити.

Слід негайно розпочати вентиляцію 100% кисневою маскою; іноді цього достатньо, щоб зупинити судоми. Також необхідно забезпечити хорошу прохідність дихальних шляхів.

Якщо судоми не припиняються протягом 15-20 секунд, внутрішньовенно вводять протисудомний засіб, наприклад тіопентал (1-4 мг/кг) або бензодіазепіни (0,1 мг/кг діазепаму або 0,05 мг/кг мідазоламу); сукцинілхолін вводять для полегшення інтубації у разі раптових судом.

Порушення кровообігу лікують болюсами 5-10 мкг/кг адреналіну, не перевищуючи цю дозу, щоб не викликати шлуночкову тахікардію або фібриляцію.

Шлуночкові аритмії лікуються за допомогою дефібриляції. Слід розглянути можливість застосування ліпідних емульсій.

Слід вживати необхідних заходів для боротьби з респіраторним та метаболічним ацидозом, гіпоксією, щоб уникнути посилення ознак токсичності.

Моніторинг має бути тривалим через сильне зв'язування бупівакаїну з тканинами.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: МІСЦЕВІ АНЕСТЕТИКИ, код АТХ: N01BB01: центральна нервова система)

Механізм дії

Бупівакаїн відноситься до групи амідних анестетиків.

Анестетична активність бупівакаїну характеризується наступним:

- повільний початок анестезії,
- довга тривалість дії (подовжується при застосуванні комбінації адреналіну),
- досягнення майже виключно сенсорної блокади нервів при комбінації 2,5 мг/мл або блокади нервів, пов'язаної з моторною блокадою різної інтенсивності, з концентрацією 5 мг/мл.

Під час інфільтраційної анестезії середня тривалість анестезії, яка досягається розчином, що не містить адреналіну, становить 200 хвилин.

Під час епідуральної анестезії нижньої частини спини початок анестезуючого ефекту спостерігається протягом 5 хвилин, повне поширення відзначається через 20 хвилин, а тривалість становить від 200 хвилин (розчин 2,5 мг/мл) до 300 хвилин (розчин 5 мг/мл).

-53-
70

Під час периферичних блокад час до початку анестезії становить 15-20 хвилин, а тривалість ефекту варіюється в широких межах залежно від різних факторів і становить від 6 до 24 годин з анестезією певних сплетінь.

5.2 Фармакокінетика

Абсорбція

Абсорбція та дифузія бупівакаїну залежать від багатьох параметрів:

- тип ін'єкції,
- стан пацієнта,
- концентрація, загальна введена доза,
- фізико-хімічні характеристики цього анестетика: висока жиророзчинність: (переважне зв'язування з тканинами, багатими на жир: серцем, легеньми, мозком); рКа 8,1; при рН 7,4; 83% вільної фракції продукту знаходиться в іонізованій формі.

Розповсюдження

Зв'язування з білками плазми крові (переважно альфа-1-глокопротеїнами) дуже високе: близько 95% у дозах, що використовуються в терапії.

Період напіввиведення в тканинах становить приблизно 30 хвилин, а об'єм розподілу становить 72 літри.

Бупівакаїн проникає крізь плацентарний бар'єр: співвідношення в крові плода/матері становить приблизно 1:3.

Виведення

Бупівакаїн переважно метаболізується в печінці шляхом розкладання його системою монооксигенази, залежної від цитохрому Р450. Майже весь введений бупівакаїн виводиться у вигляді метаболітів. Основним метаболітом є 2,6 пієколоксилідин. Метаболіти бупівакаїну не є активними або токсичними за тієї концентрації в плазмі, що спостерігається.

Приблизно від 5 до 10% продукту виводиться із сечею в активній формі.

Період напіввиведення становить 2,5 - 3,5 год.

Концентрації в плазмі

Під час епідуральної анестезії, якщо загальна доза становить 150 мг бупівакаїну, пікова концентрація в плазмі досягається за 10-30 хвилин та становить приблизно 1 мкг/мл.

Під час епідуральної анестезії з акушерською метою, якщо загальна доза становить 50-100 мг бупівакаїну, концентрація в плазмі матері становить 0,4-0,8 мкг/мл.

Під час блокади плечового сплетіння із застосуванням 150 мг бупівакаїну пікова концентрація в плазмі досягається за 15-20 хвилин і становить приблизно 1,50-1,70 мкг/мл.

Концентрація в плазмі, за якої виникають початкові ознаки нейро- та кардіо-токсичності, становить 1,6 мкг/мл.

Діти

У дітей фармакокінетика бупівакаїну подібна до фармакокінетики у дорослих.

5.3 Дані доклінічних досліджень безпеки

Не застосовується.

6. 6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Список допоміжних речовин

Натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

6.2. Несумісність

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

6.3. Термін придатності

3 роки.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні
Особливі запобіжні заходи при зберіганні відсутні.

6.5. Тип і вміст упаковки

Флакони 20 мл (скляний); коробка, що містить 1 флакон об'ємом 20 мл (скляний);
коробка, що містить 10 флаконів об'ємом 20 мл (скляних);
коробка, що містить 25 ковпачків (хлорбутил)
Не всі розміри упаковок можуть знаходитися у продажу.

6.6. Особливі запобіжні заходи при поводженні з препаратом і його утилізації
Інструкції:

Перед застосуванням продукт слід візуально перевірити на наявність твердих частинок і зміну кольору. Слід використовувати лише прозорий, безбарвний або злегка жовтий розчин без частинок або осаду.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Лабораторія Агетан
1, рю Александер Флемінг
69007 Ліон
Франція

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

- 34009 559 0383 3: 20 мл у флаконі (скляному); коробка, що містить 1
- 34009 565 1280 5: флакон об'ємом 20 мл (скляний); коробка, що містить 10
- 34009 559 0414 4: флаконів об'ємом 20 мл (скляних); коробка, що містить 25

9. ДАТА ПЕРВИННОЇ ВИДАЧІ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ/ПРОДОВЖЕННЯ ТЕРМІНУ ДІЇ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Дата первинної видачі реєстраційного посвідчення: 21 серпня 1995 р.

Дата останнього продовження терміну дії реєстраційного посвідчення: 21 серпня 2010 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

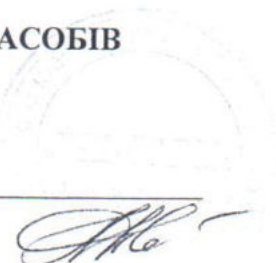
11 жовтня 2021 р.

11. ДОЗИМЕТРІЯ

Не застосовується.

12. ІНСТРУКЦІЯ ДО ПРИГОТУВАННЯ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Не застосовується.



Список II

Ліки, зарезервовані для використання в стаціонарі.

~~55~~
72



A faint circular stamp is visible in the bottom right corner, containing illegible text. Below the stamp is a handwritten signature in cursive script.

UA/19588/01/01
big 18.08.2022 36-53

ДОДАТОК IIIВ

ІНСТРУКЦІЯ

Назва препарату

БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій
Бупівакаїну гідрохлорид

Передмова

Будь ласка, уважно прочитайте цю інструкцію перед використанням цього препарату, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок. Можливо, вам доведеться прочитати це ще раз.
- Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до лікаря, фармацевта чи медсестри.
- Цей препарат був призначений вам. Не давайте його нікому іншому. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їх симптоми хвороби такі ж, як у вас.
- У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта чи медсестри. Це також стосується будь-яких небажаних ефектів, не зазначених у цій інструкції. Дивіться розділ 4.

Що містить цей буклет?

1. Що таке БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій і в яких випадках він використовується?
2. Що треба знати, перш ніж використовувати БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?
3. Як застосовувати БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?
4. Які можливі побічні ефекти?
5. Як зберігати БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. ЩО ТАКЕ БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 МГ/МЛ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ І В ЯКИХ ВИПАДКАХ ВІН ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ?

Фармакотерапевтична група - Код АТХ: МІСЦЕВИЙ АНЕСТЕТИК: N01BB01

Цей препарат показаний для оніміння (знеболювання) частин тіла. Він використовується для припинення болю або для полегшення болю. Його можна використовувати для:

- Забезпечення оніміння частин тіла під час операції у дорослих і дітей старше 12 років.
- Зняття болю у дорослих, немовлят та дітей старше 1 року.

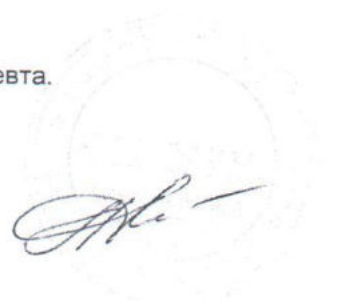
2. ЩО ТРЕБА ЗНАТИ, ПЕРШ НІЖ ВИКОРИСТОВУВАТИ БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 МГ/МЛ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ?

Не використовуйте БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій, у наступних випадках:

- якщо у вас алергія на бупівакаїн, місцеві анестетики амідного типу або будь-які інші інгредієнти цього препарату (перелічені в розділі 6),
- внутрішньовенно, включаючи внутрішньовенну місцеву анестезію,
- у разі блокади парацервікального нерва під час акушерської анестезії.

Цей препарат має загальні специфічні протипоказання до спінальної анестезії. Ін'єкцію не слід робити в запалену або інфіковану тканину.

Якщо виникають сумніви, необхідно звернутися за порадою до лікаря або фармацевта.



Попередження та запобіжні заходи

Випадкова внутрішньосудинна ін'єкція, передозування або швидка резорбція в зоні з високою васкуляризацією можуть призвести до токсичної реакції, зокрема неврологічної або серцевої природи.

Якщо ви хворієте на будь-що з нижчепереліченого, вам необхідно повідомити свого лікаря:

- серцеві порушення, зокрема порушення шлуночкової провідності, подовження інтервалу QT, атріовентрикулярна блокада,
- тяжка печінкова недостатність,
- ниркова недостатність,
- будь-яке захворювання або лікування, що може зменшити печінковий кровотік (шок, серцева недостатність, лікування бета-блокаторами),
- гіперкаліємія (надмірно висока концентрація калію в крові), ацидоз (підвищена кислотність крові).

Особливі запобіжні заходи необхідні для людей похилого віку; необхідно бути обережними при повторних ін'єкціях, щоб уникнути накопичення цього препарату.

Перед прийомом БУПІВАКАЇНУ АГЕТАНУ 2,5 мг/мл, розчину для ін'єкцій, слід проконсультуватися зі своїм лікарем або фармацевтом.

Діти

У дітей <12 років застосування БУПІВАКАЇНУ АГЕТАНУ 2,5 мг/мл, розчину для ін'єкцій, з метою забезпечення оніміння частин тіла під час операції не встановлено. Використання БУПІВАКАЇНУ АГЕТАНУ 2,5 мг/мл, розчину для ін'єкцій, не встановлене у дітей < 1 року.

Заборонено використовувати для дітей бупівакаїн, що містить адреналін, для спеціальних технік (наприклад, блокада пеніальної блокади, блокада по Оберсту) з метою забезпечення оніміння частин тіла, де уражені ділянки з кінцевими артеріями.

Інші ліки та БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій

Важливо повідомити свого лікаря та анестезіолога перед ін'єкцією бупівакаїну про всі ліки, які вам зараз призначили, які нещодавно були призначені вам, які ви зараз приймаєте без рецепта лікаря або які ви нещодавно приймали без рецепта.

Щоб уникнути взаємодії між кількома лікарськими засобами, зокрема з іншими місцевими анестетиками, або препаратами, які мають антиаритмічну дію, повідомте свого лікаря чи фармацевта, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або могли б прийняти будь-які інші ліки.

БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій

з їжею та напоями

Не застосовується.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте груддю, думаєте, що можете завагітніти або плануєте мати дитину, зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей препарат.

Керування автомобілем та іншими механізмами

Цей препарат може погіршити реакційні здібності, необхідні для керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій містить натрій.

Цей лікарський засіб містить 63 мг натрію на 20-мл флакон, що еквівалентно 3,2% рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію для дорослої людини.

3. ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 МГ/МЛ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ?



Для застосування бупівакаїну необхідне наступне:

- опитування для визначення анамнезу, лікування та загального стану пацієнта,
- доступ до венозного введення (інфузії) і наявність доступної апаратури для реанімації,
- наявність протисудомних препаратів (тіопентал, бензодіазепіни), вазопресорів, атропіну,
- постійний моніторинг серця (кардіоскоп) і моніторинг артеріального тиску,
- повільне введення пробної дози 3-5 мл (1-2 мл для дитини) бупівакаїну 5 мг/мл, що містить адреналін 1/200 000,
- повільне введення основної дози покровоко по 5 мл,
- постійний словесний контакт з пацієнтом.

Дозування має визначатися виключно лікарем, що проводить лікування.

Бупівакаїну гідрохлорид поставляється з адреналіном і без нього в концентрації 2,5 мг/мл та 5 мг/мл.

Застосування адреналіновмісних форм подовжує тривалість дії.

Найбільш концентровані форми викликають постійну та інтенсивну моторну блокаду.

Форма та концентрація, які необхідно використати, залежать від показань та бажаного результату (хірургічна анестезія або чиста аналгезія), а також від віку та стану захворювання пацієнта.

Анестетик у найнижчій можливій концентрації слід вводити в найнижчій дозі, що необхідна для забезпечення ефективної анестезії.

Застосування для дітей та підлітків

Залежно від типу необхідної аналгезії, бупівакаїн повільно вводиться або в епідуральний простір (частина хребта) або в інші частини тіла анестезіологом, який має досвід роботи в педіатричній анестезії. Дозування залежить від віку та ваги пацієнта і визначається анестезіологом.

Дозування

Дорослі

Дози, наведені в наступній таблиці, рекомендовані для застосування для середньої дорослої людини, яка визначається як молодий здоровий чоловік вагою 70 кг. Незалежно від типу анестезії, доза початкової ін'єкції не повинна перевищувати 150 мг, за винятком спинномозкової анестезії, де доза початкової ін'єкції не повинна перевищувати 20 мг.

Наступні ін'єкції: ін'єкція повторних доз бупівакаїну може призвести до помітного підвищення концентрації препарату в плазмі крові внаслідок накопичення.

Тому слід точно дотримуватися наступних інструкцій:

- Не можна робити другу ін'єкцію, поки не пройде принаймні 1/3 періоду напіввиведення бупівакаїну, тобто 45 хвилин.
- Доза, що використовується для другої ін'єкції, не повинна перевищувати третину максимально дозваної початкової дози, якщо повторну ін'єкцію роблять через 45 хвилин, або половину початкової дози, якщо повторну ін'єкцію роблять через 90 хвилин.
- Починаючи з третьої ін'єкції: ін'єкція третини початкової дози після половини одного періоду напіввиведення (тобто 75 хвилин) або ін'єкція половини дози після одного періоду напіввиведення (тобто 150 хвилин).

Слід розглянути можливість зниження дози пацієнтам літнього віку, особливо якщо необхідно робити повторні ін'єкції (див. «Запобіжні заходи при застосуванні»).

Таблиця 1: Схеми дозування для початкового введення дорослим та дітям віком від 12 років**

	Розчин	Звичайна доза* - Максимальна доза (мг)	Об'єм (мл)

Місцева пристінкова інфільтрація	2,5 мг/мл	Кілька мг-2 мг/кг	Кілька мл-50
Блокади периферичних нервів			
• Блокади міжреберних нервів	5 мг/мл	10-15 на нерв; максимум 150 загалом	2-3 на нерв
• Блокади сплетіння	2,5 мг/мл	62,5-150	<60
	5 мг/мл	100-150	<30
• Стволові блокади	2,5 мг/мл	12,5-50 залежно від нерва	5-20
	5 мг/мл	25-100 залежно від нерва	5-20
Торакальна епідуральна анестезія при хірургічних втручаннях	5 мг/мл	25-50	5-10
Поперекова епідуральна анестезія при хірургічних втручаннях, включаючи кесарів розтин	5 мг/мл	75-150	15-30
Тривала поперекова епідуральна інфузія для знеболення (післяопераційне, акушерське, лікування неопластичного болю тощо)	2,5 мг/мл	12,5-18,5/год; максимальна доза/24 год: 400 мг	5-7,5/год
Кaudальна анестезія при хірургічних втручаннях	5 мг/мл	75-150	15-30
Спинальна анестезія	5 мг/мл	5-20	1-4

*включаючи тестову дозу

**40 кг

Діти

Таблиця 2: Рекомендації щодо дозування для дітей віком до 12 років*

	Конц. мг/мл	Об'єм мл/кг	Доза мг/кг	Початок хв	Тривалість дії год
Лікування гострого болю (інтраопераційно та після операції)					
Кaudальне епідуральне введення	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Епідуральне введення в поперековий відділ	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Торакальне епідуральне введення ^{б)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Місцева анестезія (наприклад, незначні нервові блокади та інфільтрація)	2,5		0,5-2,0		
	5		0,5-2,0		
Блокади периферичних нервів (наприклад, клубово-паховий – клубово-підчеревний)	2,5		0,5-2,0	а)	
	5		0,5-2,0	а)	

* Або 40 кг

а) Початок та тривалість блокади периферичних нервів залежать від типу блокади та введеної дози.

б) Торакальні епідуральні блокади необхідно проводити поступово, доки не буде досягнуто бажаного рівня анестезії.

40-57

Для дітей дозування слід розраховувати на основі маси тіла до 2 мг/кг.

Спосіб та шляхи введення:

Ін'єкція (за винятком внутрішньовенного введення).

Після першого відкриття не використовуйте флакон повторно.

Частота введення

Частота та час прийому цього препарату визначаються виключно анестезіологом.

Тривалість лікування визначається виключно анестезіологом.

Тривалість лікування

У всіх випадках суворо дотримуйтесь приписів лікаря.

Якщо ви прийняли більше АДРЕНАЛІНУ АГЕТАНУ 2,5 мг/мл, розчину для ін'єкцій, ніж слід:

Випадкові внутрішньосудинні ін'єкції місцевих анестетиків можуть викликати негайні (від секунд до хвилин) системні токсичні реакції. При передозуванні системна токсичність з'являється пізніше (через 15-60 хвилин після ін'єкції) через повільніше підвищення концентрації місцевих анестетиків у крові.

Ін'єкція надмірної кількості бупівакаїну в спинномозкову рідину може призвести до розширення блокади, що може призвести до тотальної спінальної анестезії.

Передозування, випадкова внутрішньосудинна ін'єкція, аномально швидке системне всмоктування або накопичення через затримку виведення можуть призвести до надмірно високої концентрації бупівакаїну в плазмі крові, що може призвести до ознак гострої токсичності, що може спричинити надзвичайно серйозні побічні ефекти. Ці токсичні реакції впливають на центральну нервову систему та серцево-судинну систему.

Загалом для місцевих анестетиків ознаки нейротоксичності передують ознакам серцевої токсичності; однак, через особливий профіль серцевої токсичності бупівакаїну та через відносно часте поєднання місцевої анестезії із седацією або навіть загальною анестезією, особливо у дітей, ознаки серцевої токсичності можуть спостерігатися одночасно (або навіть раніше) з ознаками нейротоксичності. При визначенні у венозній крові загальна концентрація бупівакаїну в циркуляції, при якій виникають початкові ознаки неврологічної та серцевої токсичності, становить 1,6 мкг/мл.

Ознаки токсичності можуть полягати в наступному:

- Центральна нервова система: нервозність, збудження, позіхання, тремор, побоювання, мимовільні рухи очних яблук, непереборне бажання говорити, головний біль, нудота, шум у вухах. Ці ознаки вимагають пильної уваги, щоб уникнути загострення: судоми, що супроводжуються збоєм центральної нервової системи.
- Дихальна система: тахіпное з наступним апное (прискорення дихання з наступною більш-менш повною зупинкою).
- З боку серцево-судинної системи: прискорення серцевого ритму, артеріальна гіпотензія з можливістю колапсу (погане самопочуття з падінням артеріального тиску), серцеві розлади (шлуночкова екстрасистолія), фібриляція шлуночків, порушення провідності (атріовентрикулярна блокада). Такі ознаки з боку серцево-судинної системи можуть призвести до зупинки серця.

Ознаки неврологічної токсичності зазвичай виникають одночасно з ознаками з боку серцево-судинної системи.

Концентрація в плазмі, за якої виникають початкові ознаки нейро- та кардіо-токсичності, становить 1,6 мкг/мл.



41-58

Якщо ви забули застосовувати БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?
Не застосовується.

Якщо ви перестали застосовувати БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?
Не застосовується.

4. ЯКІ МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ?

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Побічні ефекти, пов'язані з місцевими анестетиками, надзвичайно рідкісні за відсутності передозування, аномально швидкого системного всмоктування або ненавмисного внутрішньосудинного введення; у цих випадках вони можуть бути надзвичайно серйозними, особливо щодо серцевих та неврологічних розладів.

За відсутності передозування побічні ефекти наступні:

- Дуже часто: зниження артеріального тиску, нудота.
- Часто: головний біль, відчуття поколювання, запаморочення, уповільнення або прискорення серцевого ритму, блювання, затримка сечі, гіпертермія.
- Нечасто: зниження чутливості шкіри.
- Рідкісні: алергічні реакції (анафілактичний шок), косоокість, двоїння в очах.
- Крім того, після епідуральної або спінальної анестезії можуть виникнути наступні неврологічні ускладнення. Ці ускладнення можуть зникати повільно або можуть зберігатися постійно.
 - Запалення нерва.
 - Захворювання нервової системи.
 - Параліч нижніх кінцівок.
 - Частковий або повний синдром кінського хвоста проявляється такими симптомами, як затримка сечі, нетримання калу та сечі, втрата чутливості промежини та статевої функції, постійна анестезія, парестезія, слабкість, параліч нижніх кінцівок та втрата контролю над сфінктером. Всі ці симптоми можуть бути незворотними або неповністю, повільно зникати.
- Опускання повік у поєднанні зі звуженням зіниць, а іноді й зниженням потовиділення (синдром Гомера). Виникає після епідурального введення або введення в області грудної клітки/голови/шиї.
- Асиметричне потовиділення та почервоніння верхньої частини грудей, шиї або обличчя (синдром Арлекіна).
- Внутрішньочерепна гематома.

Додаткові побічні ефекти у дітей та підлітків

Побічні реакції на ліки у дітей подібні до побічних реакцій на ліки у дорослих.

Сповідання про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта чи медсестри. Це також стосується будь-яких небажаних ефектів, не зазначених у цій інструкції. Ви також можете повідомляти про побічні ефекти безпосередньо через національну систему звітності: Агентство Національної безпеки лікарських засобів та продуктів охорони здоров'я (ANSM) та мережу регіональних центрів фармаконагляду - Веб-сайт: www.signalement-sante.gouv.fr. Повідомляючи про побічні ефекти, ви допомагаєте надати більше інформації про безпеку препарату.

5. ЯК ЗБЕРІГАТИ БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 МГ/МЛ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ?

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.



-102-
509

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці після «ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ»: Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.

Не викидайте ліки у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати ліки, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. ВМІСТ УПАКОВКИ ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ.
Що містить БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій?

Діюча речовина:

Бупівакаїну гідрохлориду моногідрат.....2,64 мг

Кількість, що відповідає безводному бупівакаїну гідрохлориду2,50 мл

Для 1 мл.

Інші компоненти:

Натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Як виглядає БУПІВАКАЇН АГЕТАН 2,5 мг/мл, розчин для ін'єкцій, та вміст упаковки:

Цей препарат випускається у формі розчину для ін'єкцій у 20 мл (скляному) флаконі.

Коробка містить 1, 10 або 25 шт.

Власник реєстраційного посвідчення лікарського засобу

Лабораторія Агетан
1, РЮ АЛЕКСАНДЕР ФЛЕМІНГ
69007 Ліон
ФРАНЦІЯ

Користувач

Лабораторія Агетан
1, РЮ АЛЕКСАНДЕР ФЛЕМІНГ
69007 Ліон
ФРАНЦІЯ

Виробник

Лабораторія Агетан
1, РЮ АЛЕКСАНДЕР ФЛЕМІНГ
69007 Ліон
ФРАНЦІЯ

Назви лікарського засобу в країнах-членах Європейської економічної зони

Не застосовується.

Остання дата, коли цей документ було переглянуто:

Жовтень 2021 р.

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей препарат доступна на веб-сайті ANSM (Франція).

Наступна інформація призначена лише для медичних працівників:

Перед застосуванням продукт слід візуально перевірити на наявність твердих частинок і зміну кольору. Слід використовувати лише прозорий, безбарвний або злегка жовтий розчин без частинок або осаду.



UA / 19588 / 01 / 05 - 5 -
le 18.08.2022 22

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable

Chlorhydrate de bupivacaine

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable ?
3. Comment utiliser BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : ANESTHESIQUE LOCAL : N01BB01

Ce médicament est utilisé pour engourdir (anesthésier) des parties du corps. Il est utilisé pour arrêter la douleur ou pour la soulager. Il peut être utilisé pour :

- Engourdir des parties du corps pendant un acte chirurgical chez l'adulte ou l'enfant de plus de 12 ans.
- Soulager la douleur chez l'adulte, le nourrisson et l'enfant de plus de 1 an.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable ?

N'utilisez jamais BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable :

- si vous êtes allergique à la bupivacaine, aux anesthésiques locaux à liaison amide, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- par voie intraveineuse y compris en anesthésie locale intraveineuse,
- en cas de bloc paracervical en obstétrique.

Ce médicament présente des contre-indications générales propres à l'anesthésie péridurale et rachidienne.

L'injection ne doit pas être pratiquée au niveau d'un tissu inflammatoire ou infecté.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Une injection intravasculaire accidentelle, un surdosage ou une résorption rapide dans une zone très vascularisée peut provoquer des réactions toxiques notamment neurologiques et cardiaques.

Prévenez le médecin dans les cas suivants :

- troubles cardiaques notamment troubles de la conduction ventriculaire, allongement de l'espace QT, bloc auriculoventriculaire,
- insuffisance sévère du foie,
- insuffisance rénale,
- maladie ou traitement risquant de diminuer le débit sanguin hépatique (état de choc, insuffisance cardiaque, traitement par bêta-bloquant),
- hyperkaliémie (quantité excessive de potassium dans le sang), acidose (acidité élevée du sang).

Des précautions particulières devront être prises chez les sujets âgés ; il conviendra d'être prudent lors de la répétition des injections afin d'éviter une accumulation du médicament.

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable.

Enfants

Chez l'enfant de moins de 12 ans, l'utilisation de la BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable, lors d'une anesthésie durant une opération, n'a pas été établie. L'utilisation de la BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml n'est pas établie pour les enfants de moins d'un an.

Ne pas utiliser chez l'enfant des solutions de bupivacaïne contenant de l'adrénaline lors de techniques spéciales (par exemple bloc pénién ou bloc d'Oberst) pour engourdir des parties du corps dans des territoires de vascularisation artérielle de type terminale.

Autres médicaments et BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable

Il est important d'informer votre médecin et le médecin anesthésiste avant l'injection de bupivacaïne de tous les médicaments qui vous sont actuellement prescrits, qui vous ont été récemment prescrits, que vous prenez actuellement sans prescription médicale ou que vous avez pris récemment sans prescription médicale.

Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, et notamment avec d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments ayant une activité anti-arythmique, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable avec des aliments et des boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce produit peut altérer les capacités de réactions pour la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines.

BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable contient du sodium.

Ce médicament contient 63 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon de 20 ml. Cela équivaut à 3,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. COMMENT UTILISER BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable ?

L'utilisation de la bupivacaïne nécessite :

- un interrogatoire destiné à connaître les antécédents, le traitement et l'état général du patient,
- de disposer d'une voie veineuse (perfusion) et d'un matériel complet de réanimation,
- de disposer de médicaments aux propriétés anticonvulsivantes (thiopental, benzodiazépines), de médicaments vasopresseurs, d'atropine,
- une surveillance cardiaque continue (cardioscopie), et tensionnelle,
- de pratiquer une injection d'une dose-test de 3 à 5 ml (1 à 2 ml chez l'enfant) de bupivacaïne 2.5 mg/ml adrénalinée au 1/200 000,
- d'injecter lentement la dose principale et de façon fractionnée par paliers de 5 ml
- de maintenir le contact verbal avec le patient.

La posologie est strictement déterminée par le médecin.

Le chlorhydrate de bupivacaïne existe sous forme adrénalinée ou non, aux concentrations de 2,5 mg/ml et 5 mg/ml.

L'emploi des formes adrénalinées allonge la durée d'action.

Les formes les plus concentrées procurent un bloc moteur plus constant et plus intense.

La forme et la concentration utilisées varient en fonction de l'indication et du but recherché (anesthésie chirurgicale ou analgésie pure) de l'âge et de l'état pathologique du patient.

On doit administrer la plus faible concentration d'anesthésique et la plus faible dose capable de provoquer une anesthésie efficace.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

En fonction du type d'analgésie recherchée, la Bupivacaïne est injectée lentement soit dans l'espace péri-dural (partie de la colonne vertébrale) ou soit dans d'autres parties du corps par un médecin anesthésiste expérimenté dans les techniques d'anesthésie pédiatriques. La dose dépend de l'âge et du poids du patient et sera déterminée par le médecin anesthésiste.

Posologie

Adultes

Les doses figurant au tableau suivant sont recommandées pour une utilisation chez l'adulte moyen, défini comme étant un jeune homme sain pesant 70 kg. Quel que soit le type d'anesthésie, la dose de la première injection ne devra pas dépasser 150 mg, à l'exception de la rachianesthésie pour laquelle la dose injectée ne devra pas dépasser 20 mg.

Réinjections : l'injection de doses répétées de bupivacaïne peut entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques en raison d'une accumulation du produit. Pour ces raisons les consignes suivantes seront respectées :

- la deuxième injection ne sera pas pratiquée avant au moins le 1/3 de la demi-vie de la bupivacaïne, soit 45 minutes.
- la dose utilisée pour cette deuxième injection doit correspondre au plus au tiers de la dose initiale maximale autorisée si la réinjection est pratiquée à 45 minutes de la première dose ou bien à sa moitié si la réinjection est pratiquée après 90 minutes.
- à partir de la troisième injection : injection du tiers de la dose initiale après la moitié d'une demi-vie, soit 75 minutes, ou bien injection de la moitié de la dose après une demi-vie, soit 150 minutes.

Chez le sujet âgé une réduction de la posologie doit être envisagée, surtout lors des réinjections (voir Précautions d'emploi).

Tableau 1 : Posologies pour une première administration chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans**

	Solution	Dose usuelle*- Dose maximale (mg)	Volume (ml)
Infiltration locale pariétale	2,5 mg/mL	Quelques mg-2 mg/kg	Quelques ml-50
Blocs périphériques			
• Bloc intercostal	5 mg/ml	10-15 par nerf ; 150 maximum au total	2-3 par nerf
• Blocs plexiques	2,5 mg/ml	62,5-150	<60
	5 mg/ml	100-150	<30
• Blocs tronculaires	2,5 mg/ml	12,5-50 selon le nerf	5-20
	5 mg/ml	25-100 selon le nerf	5-20

8-
25

Anesthésie péridurale thoracique chirurgicale	5 mg/ml	25-50	5-10
Anesthésie péridurale lombaire chirurgicale incluant césarienne	5 mg/ml	75-150	15-30
Perfusion péridurale lombaire continue analgésique (post-opératoire, obstétricale, traitement des douleurs néoplasiques etc...)	2,5 mg/ml	12,5-18,5/heure ; dose max/24h : 400 mg	5-7,5/heure
Anesthésie caudale chirurgicale	5 mg/ml	75-150	15-30
Rachianesthésie	5 mg/ml	5-20	1-4

* dose test comprise

** 40 kg

Enfants

Tableau 2 : Posologies chez l'enfant de moins de 12 ans*

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)	Délai d'action (min)	Durée de l'effet (heures)
Traitement de la douleur aiguë (per et post-opératoire) :					
<i>Administration Péridurale Caudale</i>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
<i>Administration Péridurale Lombaire</i>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
<i>Administration Péridurale Thoracique b)</i>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
<i>Bloc du champ opératoire (par exemple bloc des petits nerfs et infiltration)</i>	2,5		0,5-2,0		
	5		0,5-2,0		
<i>Blocs des nerfs périphériques (par exemple ilio-inguinal - ilio-hypogastrique)</i>	2,5		0,5-2,0	a)	
	5		0,5-2,0	a)	

* ou 40 kg

a) Le délai d'action et la durée du bloc des nerfs périphériques dépendent du type de bloc et de la dose administrée.

b) Le bloc péridural thoracique doit se faire par doses incrémentales jusqu'à obtention du niveau de l'anesthésie recherchée.

Chez l'enfant, la dose devra être calculée en fonction du poids corporel et jusqu'à 2 mg/kg.

Mode et voie d'administration

Voie injectable (sauf voie IV)

Ne pas réutiliser un flacon entamé.

Fréquence d'administration

La fréquence et le moment auxquels ce médicament doit être administré sont strictement déterminés par le médecin anesthésiste.

La durée du traitement est strictement déterminée par le médecin anesthésiste.

Durée du traitement

Dans tous les cas, se conformer strictement à la prescription médicale.

Si vous avez utilisé plus de BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable que vous n'auriez dû

Les injections intravasculaires accidentelles d'anesthésiques locaux peuvent provoquer des réactions toxiques systémiques immédiates (dans les quelques secondes à quelques minutes). Lors d'un

surdosage, la toxicité systémique apparaît plus tard (15 à 60 minutes après l'injection) en raison de l'augmentation plus lente de la concentration sanguine d'anesthésiques locaux.

L'injection dans le liquide céphalorachidien d'une quantité excessive de bupivacaïne est susceptible d'entraîner une extension du bloc qui peut conduire à une rachianesthésie totale.

Un surdosage, une injection intravasculaire accidentelle, une absorption systémique anormalement rapide ou une accumulation par élimination retardée peuvent induire des concentrations plasmatiques excessives de bupivacaïne ; il en résulte des signes de toxicité aiguë, pouvant conduire à des effets indésirables très graves. Ces réactions toxiques concernent le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

En général avec les anesthésiques locaux, les signes de neurotoxicité précèdent les signes de toxicité cardiaque ; cependant en raison du profil particulier de la toxicité cardiaque de la bupivacaïne et en raison de l'association relativement fréquente d'une anesthésie locale à une sédation voire à une anesthésie générale, en particulier chez l'enfant, les signes de toxicité cardiaque peuvent être observés en même temps (voire avant) que les signes de neurotoxicité. Mesurées sur sang veineux, les concentrations circulantes totales de bupivacaïne auxquelles peuvent apparaître les premiers signes de toxicité neurologique et cardiaque sont de 1,6 µg/ml.

Les signes de toxicité peuvent être :

- sur le plan du système nerveux central : nervosité, agitation, bâillements, tremblements, appréhension, mouvements involontaires des globes oculaires, besoin irrésistible de parler, maux de tête, nausées, bourdonnements d'oreille. Ces signes d'appel nécessitent une surveillance attentive pour prévenir une éventuelle aggravation : convulsions, puis défaillance du système nerveux central.
- sur le plan respiratoire : tachypnée, puis apnée (accélération puis arrêt plus ou moins prolongé de la respiration).
- sur le plan cardiovasculaire : accélération du rythme cardiaque, hypotension artérielle pouvant aboutir à un collapsus (malaise avec chute de la tension artérielle), troubles cardiaques (extrasystoles ventriculaires), fibrillation ventriculaire, trouble de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire). Ces manifestations cardiaques peuvent aboutir à un arrêt cardiaque.

Les manifestations toxiques neurologiques sont, en règle générale, contemporaines des manifestations cardiaques.

Les concentrations plasmatiques auxquelles peuvent apparaître les premiers signes de toxicité neurologique et cardiaque sont de 1,6 µg/ml.

Si vous oubliez d'utiliser BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables liés aux anesthésiques locaux sont très rares en l'absence de surdosage, d'absorption systémique anormalement rapide ou d'injection intravasculaire accidentelle ; dans ces cas, ils peuvent être très graves, notamment sur les plans cardiaque et neurologique.

Les effets indésirables observés en l'absence de surdosage sont :

- très fréquemment : chute de la tension artérielle, nausées,
- fréquemment : maux de tête, sensations de picotements, vertiges, ralentissement ou augmentation du rythme cardiaque, vomissement, rétention urinaire, hyperthermie,
- peu fréquemment : diminution de la sensibilité cutanée,
- rarement : réactions allergiques (choc anaphylactique), strabisme, vision double.
- De plus, les complications neurologiques suivantes peuvent survenir après une anesthésie épidurale ou une rachianesthésie. Ces complications peuvent être lentement réversibles ou persister définitivement.
- inflammation d'un nerf,
- maladie des nerfs,

- paralysie des membres inférieurs,
- syndrome partiel ou complet de la queue de cheval se manifestant par la rétention urinaire, une incontinence fécale et urinaire, la perte des sensations périnéales et des fonctions sexuelles, anesthésie persistante, paresthésie, faiblesse, paralysie des membres inférieurs et perte du contrôle des sphincters. Tous ces symptômes peuvent être irréversibles ou incomplètement, lentement résolutifs,
- chute des paupières associée à un rétrécissement de vos pupilles et parfois à une réduction de la transpiration (syndrome de Horner). Cela se produit après une administration en péri-durale ou dans la région thorax/tête/cou,
- transpiration et rougissement asymétriques au niveau de la partie supérieure de la poitrine, du cou ou du visage (syndrome d'Harlequin),
- Hématome intracrânien.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables chez les enfants sont similaires à ceux des adultes

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable

- La substance active est :
Chlorhydrate de bupivacaïne monohydraté..... 2,64 mg
Quantité correspondant à chlorhydrate de bupivacaïne anhydre 2,50 mg
Pour 1 ml

- Les autres composants sont :
- Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de solution injectable en flacon (verre) de 20 ml.

Boîte de 1, 10 ou 25.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRE AGUETTANT
1 RUE ALEXANDER FLEMING
69007 LYON
FRANCE

W
28

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRE AGUETTANT
1 RUE ALEXANDER FLEMING
69007 LYON
FRANCE

Fabricant

LABORATOIRE AGUETTANT
1 RUE ALEXANDER FLEMING
69007 LYON
FRANCE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

10/2021

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Le produit doit être inspecté visuellement avant l'administration pour déceler la présence de particules et d'une coloration anormale. Seule une solution limpide, incolore à légèrement jaune et dépourvue de particules ou de précipité doit être utilisée.

UA / 19588 / 01 / 01
big 18.06.2022

BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml solution for injection
Bupivacaine hydrochloride

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection is and what it is used for
2. What you need to know before you use BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection
3. How to use BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection
4. Possible side effects
5. How to store BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection
6. Contents of the pack and other information

1. WHAT BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 MG/ML, SOLUTION FOR INJECTION IS AND WHAT IT IS USED FOR

Pharmacotherapeutic group – ATC code: LOCAL ANAESTHETIC: N01BB01

This medicine is indicated to numb (anaesthetise) parts of the body. It is used to stop pain happening or to provide pain relief. It can be used to:

- numb parts of the body during surgery in adults and children above 12 years.
- relieve pain in adults, infants and children above 1 year of age.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU USE BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 MG/ML, SOLUTION FOR INJECTION

Do not use BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection:

- if you are allergic to bupivacaine, local anaesthetics of the amide type, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6),
- by intravenous route, including intravenous local anaesthesia,
- in case of paracervical blocks in obstetric applications,

This medicine has general contraindications specific to epidural and spinal anaesthesia. Injection should not be given into an inflammatory or infected tissue.

In case of doubt, it is indispensable to ask your doctor or pharmacist for advice.

Warnings and precautions

Accidental intravascular injection, overdose or rapid resorption in a highly vascularised area may result in a toxic reaction, particularly of a neurological or cardiac nature.

You should notify your doctor if you have any of the following:

- cardiac disorders, particularly ventricular conduction disorders, lengthening of the QT interval, atrioventricular block,
- severe liver insufficiency,
- renal insufficiency
- any disease or treatment that may reduce hepatic blood flow (shock, heart failure, treatment with beta-blockers),
- hyperkalaemia (excessive high concentrations of potassium in the blood), acidosis (high acidity of the blood).

13
30

Special precautions are required for elderly subjects; care must be taken with repeated injections in order to avoid accumulation of this medication.

Talk to your doctor or pharmacist before using BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection.

Children

In children < 12 years, the use of BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection, in order to numb parts of the body during surgery is not established. The use of BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection, is not established in children < 1 year.

Do not use in children bupivacaine containing adrenaline for special techniques (e.g. penile block, Oberst block) to numb parts of the body where areas with end arteries are affected.

Other medicines and BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection

It is important to inform your doctor and the anaesthetist before injection of bupivacaine of all medicines that are currently prescribed to you, that have recently been prescribed to you, that you are currently taking without medical prescription, or that you have recently taken without medical prescription.

In order to avoid interactions between several medicines, in particular with other local anaesthetics, or medicines that have an anti-arrhythmic activity, tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection with food and drink

Not applicable.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines

This medicine can impair reaction abilities needed to drive or use machines.

BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection contains sodium.

This medicinal product contains 63 mg sodium per 20-ml vial, equivalent to 3.2 % of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

3. HOW TO USE BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 MG/ML, SOLUTION FOR INJECTION

Use of bupivacaine requires:

- questioning to determine the patient's history, treatment and general status,
- access to a venous route (infusion) and immediate availability of complete resuscitation apparatus,
- availability of anticonvulsive medication (thiopental, benzodiazepines), vasopressors, atropine,
- continuous cardiac monitoring (cardioscope) and blood pressure monitoring,
- slow injection of a test-dose of 3 to 5 ml (1 to 2 ml in a child) of bupivacaine 5 mg/ml containing adrenaline at 1/200,000,
- slow injection of the main dose in incremental steps of 5 ml,
- continued verbal contact with the patient.

The dosage is to be determined by the treating doctor alone.

Bupivacaine hydrochloride is supplied with and without adrenaline at concentrations of 2.5 mg/ml and 5 mg/ml.

Use of the adrenaline-containing forms prolongs the duration of action.

The most concentrated forms induce constant and intense motor block.

The form and concentration used depend on the indication and desired result (surgical anaesthesia or pure analgesia) and on the patient's age and disease status.

The lowest possible concentration of anaesthetic should be given at the lowest dose able to provide effective anaesthesia.

Use in children and adolescents

Depending on the type of required analgesia, bupivacaine is injected slowly either into the epidural space (part of the spine) or other parts of the body by an anaesthesiologist experienced in paediatric anaesthetic techniques. Dosage depends on the age and weight of the patient and will be determined by the anaesthesiologist.

Posology

Adults

The doses given in the following table are recommended for use in the average adult, defined as a young healthy man weighing 70 kg. Whatever type of anaesthesia, the dose of the initial injection must not exceed 150 mg, except for spinal anaesthesia, where the dose of the initial injection must not exceed 20 mg.

Subsequent injections: injection of repeated doses of bupivacaine may result in marked increase in plasma concentrations of the drug due to accumulation.

Consequently, the following instructions must be followed carefully:

- The second injection must not be given until at least 1/3 of the half-life of bupivacaine has elapsed, i.e. 45 minutes.
- The dose used for the second injection should not be more than one third of the maximal authorised initial dose if the reinjection is given after 45 minutes, or half the initial dose if reinjection is given after 90 minutes.
- From the third injection onwards: injection of one-third initial dose after half of one half-life, i.e. 75 minutes, or injection of half of the dose after one half-life, i.e. 150 minutes.

Dosage reduction should be considered in elderly subjects, especially if repeated injections are to be given (see Precautions for use).

Table 1: Dosage regimens for initial administration in adults and children aged 12 years and over**

	Solution	Usual dose* - Maximum dose (mg)	Volume (ml)
Local parietal infiltration	2.5 mg/ml	A few mg-2 mg/kg	A few ml-50
Peripheral nerve blocks			
• <i>Intercostal nerve blocks</i>	5 mg/ml	10-15 per nerve; maximum of 150 in total	2-3 per nerve
• <i>Plexus blocks</i>	2.5 mg/ml	62.5-150	<60
	5 mg/ml	100-150	<30
• <i>Truncal blocks</i>	2.5 mg/ml	12.5-50 depending on the nerve	5-20
	5 mg/ml	25-100 depending on the nerve	5-20
Thoracic epidural anaesthesia for surgical procedures	5 mg/ml	25-50	5-10

Lumbar epidural anaesthesia for surgical procedures including caesarean section	5 mg/ml	75-150	15-30
Continuous lumbar epidural infusion for analgesia (postoperative, obstetric, treatment of neoplastic pain, etc.)	2.5 mg/ml	12.5-18.5/hour; max dose/24 hours: 400 mg	5-7.5/hour
Caudal anaesthesia for surgical procedures	5 mg/ml	75-150	15-30
Spinal anaesthesia	5 mg/ml	5-20	1-4

*including test dose

**40 kg

Children

Table 2: Dosage recommendations for children under 12 years of age*

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg	Onset min	Duration of effect hours
Acute pain management (per and postoperative)					
<i>Caudal Epidural Administration</i>	2.5	0.6-0.8	1.5-2	20-30	2-6
<i>Lumbar Epidural Administration</i>	2.5	0.6-0.8	1.5-2	20-30	2-6
<i>Thoracic epidural Administration^{b)}</i>	2.5	0.6-0.8	1.5-2	20-30	2-6
<i>Field block (e.g. minor nerve blocks and infiltration)</i>	2.5		0.5-2.0		
	5		0.5-2.0		
<i>Peripheral Nerve Blocks (e.g. ilioinguinal – iliohypogastric)</i>	2.5		0.5-2.0	a)	
	5		0.5-2.0	a)	

* Or 40 kg

a) The onset and duration of peripheral nerve blocks depend on the type of block and the dose administered.

b) Thoracic epidural blocks need to be given by incremental dosage until the desired level of anaesthesia is achieved

In children the dosage should be calculated on a weight basis up to 2 mg/kg.

Method and route of administration

Injectable route (except IV route).

Do not reuse a vial after first opening.

Frequency of administration

The frequency and time of administration of this medicine are strictly determined by the anaesthetist. The duration of treatment is strictly determined by the anaesthetist.

Duration of treatment

In all cases, comply strictly with the doctor's prescription.

If you use more BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection than you should

Accidental intravascular injections of local anaesthetics may cause immediate (within seconds to a few minutes) systemic toxic reactions. In the event of overdose, systemic toxicity appears later (15-60 minutes after injection) due to the slower increase in local anaesthetic blood concentration.

The injection of an excessive quantity of bupivacaine into the cerebrospinal fluid is likely to cause an extension of the block which may lead to total spinal anaesthesia.

Overdose, accidental intravascular injection, abnormally rapid systemic absorption or accumulation due to delayed elimination may result in excessively high plasma concentrations of bupivacaine, leading to signs of acute toxicity that can induce extremely serious adverse effects. These toxic reactions affect the central nervous system and cardiovascular system.

In general, with local anaesthetics, signs of neurotoxicity precede signs of cardiac toxicity; however, because of the specific profile of cardiac toxicity with bupivacaine and because of the relatively common combination of a local anaesthesia with sedation or general anaesthetic, particularly in children, signs of cardiac toxicity may be seen at the same time as (or even earlier) than signs of neurotoxicity. When determined in venous blood, the total circulation concentration of bupivacaine at which the initial signs of neurological and cardiac toxicity occur is 1.6 µg/ml.

Signs of toxicity may consist of the following:

- Central nervous system: nervousness, agitation, yawning, tremor, apprehension, involuntary movements of the eyeballs, irresistible urge to speak, headache, nausea, tinnitus. These signs require close attention in order to avoid aggravation: convulsions, followed by central nervous system failure.
- Respiratory system: tachypnoea followed by apnoea (acceleration of breathing followed by more or less complete stop).
- Cardiovascular system: acceleration of heart rate, hypotension possibly followed by collapse (malaise with a fall in blood pressure), cardiac disorders (ventricular extrasystoles), ventricular fibrillation, conduction disorders (atrioventricular block). Such cardiac signs can result in a cardiac arrest.

Signs of neurological toxicity generally occur simultaneously with cardiac signs.

The plasma concentrations at which the initial signs of neurological and cardiac toxicity may be anticipated is 1.6 µg/ml.

If you forget to use BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection

Not applicable.

If you stop using BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection

Not applicable.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Side effects associated with local anaesthetics are extremely rare in the absence of overdose, of abnormally rapid systemic absorption or inadvertent intravascular injection; in these cases, they may be extremely serious, particularly as regards to cardiac and neurological disorders.

In the absence of an overdose, side effects are as follows:

- Very common: fall in blood pressure, nausea.
- Common: headache, tingling sensation, vertigo, slowing or acceleration of heart rate, vomiting, urinary retention, hyperthermia.
- Uncommon: reduced sensation in skin.
- Rare: allergic reactions (anaphylactic shock), strabismus, double vision.

- In addition, the following neurological complications may occur after epidural anaesthesia or spinal anaesthesia. These complications may be slowly reversible or may persist permanently.
- Inflammation of a nerve.
- Nerve disease.
- Paralysis of the lower limbs.
- Partial or full cauda equina syndrome demonstrated by symptoms including urinary retention, faecal and urinary incontinence, loss of perineal sensation and sexual function, persistent anaesthesia, paraesthesia, weakness, paralysis of the lower limbs, and loss of sphincter control. All these symptoms may be irreversible or may be incompletely, slowly resolvent.
- drop of your eyelid(s) combined with the narrowing of your pupils and sometimes decreased sweating (Horner's syndrome). It occurs after epidural administration or in the thorax/head/neck region
- asymmetric sweating and flushing of the upper chest, neck or face (Harlequin syndrome)
- Intracranial haematoma.

Additional side effects in children and adolescents

Adverse drug reactions in children are similar to those in adults.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products Safety] (ANSM) and the network of Centres Régionaux de Pharmacovigilance [French Regional Pharmacovigilance Centres] - Website: www.signalement-sante.gouv.fr. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. HOW TO STORE BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 MG/ML, SOLUTION FOR INJECTION

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the pack after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

What BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection contains:

The active substance is:

Bupivacaine hydrochloride monohydrate..... 2.64 mg

Quantity corresponding to anhydrous bupivacaine hydrochloride 2.50 mg

For 1 ml.

The other ingredients are:

Sodium chloride, sodium hydroxide, water for injections.

What BUPIVACAINE AGUETTANT 2.5 mg/ml, solution for injection looks like and contents of the pack:

This medicine comes in the form of a solution for injection in a 20-ml (glass) vial.

Box of 1, 10 or 25.

Marketing Authorisation Holder

LABORATOIRE AGUETTANT
1 RUE ALEXANDER FLEMING

69007 LYON
FRANCE

Distributor

LABORATOIRE AGUETTANT
1 RUE ALEXANDER FLEMING
69007 LYON
FRANCE

Manufacturer

LABORATOIRE AGUETTANT
1 RUE ALEXANDER FLEMING
69007 LYON
FRANCE

Names of the medicine in countries of the European Economic Area

Not applicable.

This leaflet was last revised in

10/2021

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the ANSM website (France).

The following information is intended for healthcare professionals only:

The product should be inspected visually for particles and discoloration prior to administration. Only clear colourless or slightly yellow solution free from particles or precipitates should be used.

-18-
35

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de bupivacaïne monohydraté..... 2,64 mg

Quantité correspondant à chlorhydrate de bupivacaïne anhydre 2,50 mg

Pour 1 ml de solution injectable.

Un flacon de 20 ml contient 52,80 mg de chlorhydrate de bupivacaïne monohydraté.

Excipient à effet notoire : sodium

Chaque ml de solution injectable contient 3,15 mg de sodium, équivalent à 0,14 mmol. Chaque flacon de 20 ml de solution injectable contient 63 mg de sodium, équivalent à 2,7 mmol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Anesthésie chirurgicale chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.
- Traitement de la douleur aigue chez l'adulte, le nourrisson et l'enfant de plus d'un an.

4.2. Posologie et mode d'administration

La bupivacaïne devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés avec les techniques d'anesthésie locale ou régionale. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et à la réanimation d'urgence devront être immédiatement disponibles (voir rubrique 4.4). Une voie d'abord intraveineuse doit être mise en place chez les patients avant la réalisation de blocs périphérique ou central ou l'infiltration de doses importantes. Le suivi du tracé ECG doit être permanent.

Le chlorhydrate de bupivacaïne existe sous forme adrénalinée (1/200 000) ou non, aux concentrations de 2,5 mg/mL et 5 mg/ml. La forme et la concentration utilisées varient en fonction de l'indication et du but recherché (anesthésie chirurgicale ou analgésie pure), de l'âge et des éventuelles pathologies associées du patient. L'emploi des formes adrénalinées allonge la durée d'action. Les formes les plus concentrées procurent un bloc moteur plus constant et plus intense.

On doit administrer la plus faible concentration d'anesthésique et la plus faible dose capable de provoquer une anesthésie efficace.

Posologie

Adultes

Les doses figurant au tableau suivant sont recommandées pour une utilisation chez l'adulte moyen, défini comme étant un jeune homme sain pesant 70 kg. Quel que soit le type d'anesthésie, la dose de la première injection ne devra pas dépasser 150 mg, à l'exception de la rachianesthésie pour laquelle la dose injectée ne devra pas dépasser 20 mg.

Réinjections : l'injection de doses répétées de bupivacaïne peut entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques en raison d'une accumulation du produit. Pour ces raisons les consignes suivantes seront respectées :

- la deuxième injection ne sera pas pratiquée avant au moins le 1/3 de la demi-vie de la bupivacaïne, soit 45 minutes.

dd-
19

- la dose utilisée pour cette deuxième injection doit correspondre au plus au tiers de la dose initiale maximale autorisée si la réinjection est pratiquée à 45 minutes de la première dose ou bien à sa moitié si la réinjection est pratiquée après 90 minutes.
- à partir de la troisième injection : injection du tiers de la dose initiale après la moitié d'une demi-vie, soit 75 minutes, ou bien injection de la moitié de la dose après une demi-vie, soit 150 minutes.

Chez le sujet âgé une réduction de la posologie doit être envisagée, surtout lors des réinjections (voir rubrique 4.4).

Tableau 1 : Posologies pour une première administration chez l'adulte et l'enfant à partir de 12ans**

	Solution	Dose usuelle* - Dose maximale (mg)	Volume (ml)
Infiltration locale pariétale	2,5 mg/mL	Quelques mg-2 mg/kg	Quelques ml-50
Blocs périphériques			
• <i>Bloc intercostal</i>	5 mg/ml	10-15 par nerf ; 150 maximum au total	2-3 par nerf
• <i>Blocs plexiques</i>	2,5 mg/ml	62,5-150	<60
	5 mg/ml	100-150	<30
• <i>Blocs tronculaires</i>	2,5 mg/ml	12,5-50 selon le nerf	5-20
	5 mg/ml	25-100 selon le nerf	5-20
Anesthésie péridurale thoracique chirurgicale	5 mg/ml	25-50	5-10
Anesthésie péridurale lombaire chirurgicale incluant césarienne	5 mg/ml	75-150	15-30
Perfusion péridurale lombaire continue analgésique (post-opératoire, obstétricale, traitement des douleurs néoplasiques etc...)	2,5 mg/ml	12,5-18,5/heure ; dose max/24h : 400 mg	5-7,5/heure
Anesthésie caudale chirurgicale	5 mg/ml	75-150	15-30
Rachianesthésie	5 mg/ml	5-20	1-4

* dose test comprise

** 40 kg

Population Pédiatrique : Enfants âgés de un an à douze ans

En pédiatrie, les techniques d'anesthésie régionales doivent être utilisées par des médecins expérimentés et habitués à ce type de patients et de pratiques.

Les doses indiquées dans le tableau doivent être considérées comme des posologies recommandées pour les patients pédiatriques car des variations inter-individuelles peuvent survenir. Chez les enfants avec un poids corporel élevé, une réduction progressive de la dose est souvent nécessaire en se basant sur un poids corporel idéal. Il est recommandé de se référer aux manuels de pratique médicale pour identifier les facteurs pouvant influencer les techniques spécifiques de bloc et les besoins spécifiques à chaque patient. La plus petite dose efficace doit être utilisée pour obtenir l'analgésie recherchée.

28
40

Tableau 2 : Posologies recommandées chez l'enfant de moins de 12 ans*

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)	Délai d'action (min)	Durée de l'effet (heures)
Traitement de la douleur aiguë (per et post-opératoire) :					
Administration Péridurale Caudale	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Administration Péridurale Lombaire	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Administration Péridurale Thoracique b)	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Bloc du champ opératoire (par exemple bloc des petits nerfs et infiltration)	2,5		0,5-2,0		
	5		0,5-2,0		
Blocs des nerfs périphériques (par exemple ilio-inguinal – ilio-hypogastrique)	2,5		0,5-2,0	a)	
	5		0,5-2,0	a)	

* ou 40 kg

a) Le délai d'action et la durée du bloc des nerfs périphériques dépendent du type de bloc et de la dose administrée.

b) Le bloc péridural thoracique doit se faire par doses incrémentales jusqu'à obtention du niveau de l'anesthésie recherchée.

Chez l'enfant, la dose devra être calculée en fonction du poids corporel et jusqu'à 2 mg/kg.

Pour éviter une injection intravasculaire, des aspirations doivent être répétées avant et pendant l'administration de la dose principale. L'injection doit se faire lentement et en doses incrémentales, particulièrement pour les injections péridurales lombaires et thoraciques, et en observant constamment et étroitement les fonctions vitales du patient.

Des infiltrations péri-amygdaliennes ont été réalisées chez l'enfant de plus de 2 ans avec de la bupivacaïne 2.5 mg/ml à une dose de 7.5-12.5 mg par amygdale.

Des blocs ilio-inguinaux/ilio-hypogastriques ont été réalisés chez l'enfant de 1 ans ou plus avec de la bupivacaïne 2.5 mg/ml à une dose de 0.1-0.5 ml/kg équivalent à 0.25-1.25 mg/kg. Les enfants de 5 ans et plus, ont reçu de la bupivacaïne 5 mg/ml à une dose de 1.25-2 mg/kg.

Pour les blocs péniens, la bupivacaïne 5 mg/ml a été utilisée à des doses totales de 0.2-0.5 ml/kg équivalent à 1-2.5 mg/kg.

La tolérance et l'efficacité de la BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution pour injection n'ont pas été établies chez les enfants de moins d'1 an. Seules des données limitées sont disponibles.

La tolérance et l'efficacité l'injection péridurale intermittente en bolus ou en perfusion continu n'ont pas été établies. Seules des données limitées sont disponibles.

Mode d'administration

Les règles suivantes s'appliquent aussi bien à la réalisation de blocs centraux qu'à celles des blocs périphériques. Aucune de ces règles ne met totalement à l'abri d'un possible accident (en particulier convulsif ou cardiaque), néanmoins elles permettent d'en diminuer la fréquence et la gravité.

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée en vue de prévenir toute injection intravasculaire. Il est conseillé de procéder d'abord à l'injection d'une dose-test de 3 à 5 ml (1 à 2 chez l'enfant) de bupivacaïne 2.5mg/ml adrénalinée au 1/200 000, en l'absence de contre-indications. Une injection intravasculaire accidentelle peut être reconnue par une accélération de la fréquence cardiaque et une chute de la pression artérielle systolique, survenant dans la minute suivant l'injection ; une injection intrathécale accidentelle par des signes de rachianesthésie (parésie des jambes, diminution de la sensibilité au niveau des fesses, chez le patient éveillé).

Puis la dose principale devra être injectée lentement et de façon fractionnée par paliers de 5 ml environ tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient en maintenant un contact verbal avec lui. Si des symptômes toxiques (voir rubrique 4.9) apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

Lorsque l'on associe deux techniques simultanément (par exemple bloc fémoral et bloc sciatique), les règles de prudence doivent s'appliquer de la même manière : la dose totale, même fractionnée est la dose qui doit être prise en compte.

En cas d'administration d'un mélange d'anesthésiques locaux, le risque toxique doit prendre en compte la somme des doses injectées et la règle de l'addition de la toxicité des mélanges doit s'appliquer avec rigueur.

Cas particulier des anesthésies centrales :

- Il est recommandé d'administrer une solution dont la température est d'environ 20°C, l'injection d'une solution plus fraîche pouvant être douloureuse.
- Lors d'une rachianesthésie, il faut se souvenir que l'étendue de l'anesthésie dépend de plusieurs facteurs dont le volume injecté et la position du patient avant et pendant l'injection. En raison du risque potentiel d'avoir un bloc spinal trop étendu, la posologie sera diminuée chez le sujet âgé et en fin de grossesse.

Ne pas réutiliser un flacon entamé.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la bupivacaine, aux anesthésiques locaux à liaison amide, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- anesthésie régionale intraveineuse,
- bloc paracervical en obstétrique,
- contre-indications générales propres à l'anesthésie péridurale et rachidienne,
- injection au niveau d'un tissu inflammatoire ou infecté.

L'injection de bupivacaine adrénalinée dans des zones d'artères terminales (block pénién, bloc d'Oberst) peut causer une nécrose tissulaire ischémique.

Note : Il n'a pas été identifié de contre-indication spécifique pour les enfants

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Précaution d'emploi

Précautions générales

Une voie d'abord intraveineuse doit être mise en place chez les patients avant la réalisation de blocs périphériques ou centraux ou l'infiltration de doses importantes.

S'assurer de ne pas faire l'injection en intravasculaire.

Des concentrations sanguines toxiques peuvent être observées après une injection intravasculaire accidentelle, un surdosage ou une résorption rapide dans une zone très vascularisée. Elles peuvent être à l'origine de réactions indésirables sévères, notamment neurologiques et cardiaques (voir rubriques 4.8 et 4.9). Comme pour tous les anesthésiques locaux, il existe des règles concernant le mode d'administration de la bupivacaine, afin de réduire au maximum l'apparition de concentrations toxiques (voir rubrique 4.2) Aucune de ces règles ne met totalement à l'abri d'un possible accident néanmoins elles permettent d'en diminuer la fréquence et la gravité.

De plus la bupivacaine devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locale ou régionale. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et la réanimation d'urgence devront être immédiatement disponibles. Le matériel de réanimation devra comporter obligatoirement : des anticonvulsivants (thiopental, benzodiazépines), des vasopresseurs, de l'atropine, le matériel nécessaire pour intuber et oxygéner le patient, un défibrillateur. Enfin l'équipement devra comporter un cardioscope et permettre une surveillance continue de la pression artérielle.

Précautions liées à la technique d'anesthésie

Anesthésie par infiltration : lorsque les surfaces à anesthésier sont importantes ou hypervascularisées, on utilisera une solution de bupivacaine adrénalinée, en l'absence de contre-indications.

-28-
42

Lors d'une anesthésie péridurale et rachidienne, les patients en état d'hypovolémie (quelle que soit l'origine de l'hypovolémie) peuvent développer des hypotensions artérielles soudaines et sévères et une bradycardie indépendamment de l'anesthésique local utilisé. Les hypotensions seront alors traitées par des vasopresseurs et/ou un remplissage vasculaire.

L'apparition d'un hématome devra être recherchée dans la période post anesthésique, après un bloc périphérique ou une infiltration réalisée chez les patients recevant un traitement anticoagulant à visée curative ou prophylactique. Pour les mêmes raisons, les patients recevant un traitement susceptible de diminuer l'agrégation plaquettaire (aspirine, ticlopidine, etc...), ayant une thrombopénie importante ou de façon plus générale des anomalies importantes de la crase sanguine, seront étroitement surveillés.

Certaines techniques d'anesthésie régionale de la tête et du cou nécessitent des précautions d'emploi particulières.

Une injection intravasculaire accidentelle, même faite avec de faibles doses, peut induire une toxicité cérébrale.

Injection rétrobulbaire et péribulbaire : une brèche dans l'espace sous arachnoïdien peut entraîner des réactions toxiques telles que cécité temporaire, coilapsus cardiovasculaire, apnée, convulsions. De plus avec cette technique, il existe un faible risque de troubles moteurs oculaires prolongés pouvant résulter d'une lésion et/ou d'un effet toxique local sur les muscles ou les nerfs (voir rubrique 4.8).

Possibilité d'extension du bloc cervical en cas de mise trop prolongée en position de Trendelenburg.

Des cas de chondrolyse chez des patients recevant une perfusion intra-articulaire d'anesthésiques locaux, dont de la bupivacaïne, ont été rapportés en post commercialisation. Les perfusions de bupivacaïne intra-articulaire en continue doivent être évitées car l'efficacité et la sécurité de cette voie n'ont pas été établies.

Précautions dues à la toxicité cardiaque de la bupivacaïne

Les consignes concernant son mode d'administration doivent être particulièrement respectées pour éviter tout risque de concentration plasmatique trop élevée, qui pourrait être à l'origine de troubles du rythme ventriculaires sévères : torsades de pointes ; tachycardie ventriculaire pouvant conduire à une fibrillation ventriculaire puis une asystolie.

Les patients présentant des troubles de la conduction ventriculaire, c'est-à-dire un élargissement important du complexe QRS devront être soumis à une surveillance particulièrement attentive.

La bupivacaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un allongement de l'espace QT car elle allonge la période réfractaire effective.

Bien qu'aux doses recommandées, la bupivacaïne n'ait pas d'effet sur la conduction auriculo-ventriculaire, en raison d'un possible ralentissement en cas de surdosage accidentel, l'ECG des patients porteurs d'un bloc auriculo-ventriculaire complet non appareillé et recevant de la bupivacaïne sera surveillé avec attention.

Avec la bupivacaïne et contrairement à la plupart des anesthésiques locaux, des signes de toxicité cardiaque peuvent apparaître en même temps que les signes de neurotoxicité, notamment chez l'enfant.

Autres précautions dans certaines populations de patients

Insuffisance hépatique : la bupivacaïne étant métabolisée par le foie, les doses doivent être limitées chez l'insuffisant hépatique sévère et un renouvellement éventuel des injections, par exemple pour l'anesthésie péridurale, doit être strictement surveillé chez de tels sujets pour éviter un surdosage.

Pour la même raison, la bupivacaïne doit être utilisée avec précaution chaque fois qu'une pathologie (état de choc, insuffisance cardiaque) ou une thérapeutique concomitante (bêta-bloquant) risque de diminuer le débit sanguin hépatique.

Sujets âgés : en raison de la diminution de la clairance de la bupivacaïne observée chez les sujets âgés, il convient d'être prudent lors de la répétition des injections afin d'éviter une toxicité aiguë par accumulation.

L'hypoxie et l'hyperkaliémie majorent le risque de toxicité cardiaque de la bupivacaïne et peuvent nécessiter l'adaptation des doses. L'acidose majore la fraction libre de la bupivacaïne et de ce fait peut augmenter sa toxicité neurologique et cardiaque. De même l'insuffisance rénale sévère risque de majorer la toxicité de la bupivacaïne en raison de l'acidose qu'elle peut entraîner.

-26-
43

Ce médicament contient 63 mg de sodium par flacon de 20 ml, ce qui équivaut à 3,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Population pédiatrique :

Lors des anesthésies péridurales chez l'enfant, il faut administrer des doses incrémentales proportionnelles à l'âge et au poids, en particulier lors des péridurales thoraciques qui peuvent induire une hypotension sévère et une défaillance respiratoire.

L'utilisation de la bupivacaine pour le bloc intra-articulaires chez l'enfant de 1 à 12 ans n'a pas été documentée.

L'utilisation de la bupivacaine pour le bloc des gros nerfs chez l'enfant de 1 à 12 ans n'a pas été documentée.

Echec du bloc rachidien

Des manques d'efficacité sont couramment rapportés pour les blocs rachidiens réalisés avec des anesthésiques locaux et peuvent impliquer des problèmes de la voie d'abord, erreurs de préparation ou d'injection des produits, diffusion inadéquate des produits dans le liquide céphalorachidien, action insuffisante des produits sur les tissus nerveux, et difficultés liées à la prise en charge des patients.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La bupivacaine doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des antiarythmiques ayant une activité anesthésique locale tels que la lidocaïne et l'aprindine, car les effets toxiques sont additifs.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ne pas utiliser dans un bloc paracervical en anesthésie obstétricale, en raison d'un risque d'hypertonie utérine avec retentissement néonatal (hypoxie).

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une foetotoxicité.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la bupivacaine lorsqu'elle est administrée au cours du premier trimestre de la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la bupivacaine au cours du premier trimestre de la grossesse.

Néanmoins, à ce jour, lors de l'utilisation obstétricale de la bupivacaine en fin de grossesse ou pour l'accouchement aucun effet foetotoxique particulier n'a été rapporté.

Allaitement

Comme tous les anesthésiques locaux, la bupivacaine passe dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des faibles quantités excrétées dans le lait, l'allaitement est possible au décours d'une anesthésie régionale.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet du chlorhydrate de bupivacaine sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce produit peut altérer les capacités de réactions pour la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables liés aux anesthésiques locaux sont très rares en l'absence de surdosage, d'absorption systémique anormalement rapide ou d'injection intravasculaire accidentelle ; dans ces cas, ils peuvent être très graves, notamment sur le plan cardiaque et neurologique (voir rubrique 4.9).

En l'absence de taux plasmatiques anormalement élevés, le profil des effets indésirables de la bupivacaine est analogue à celui des autres anesthésiques locaux à liaison amide de longue durée d'action.

24
04

Les effets indésirables observés en l'absence de surdosage sont :

Très fréquents (> 1/10) :

- affections vasculaires : hypotension,
- affections gastro-intestinales : nausées.

Fréquents (> 1/100) :

- affections du système nerveux : céphalées liées à ponction lombaire, paresthésies,
- affections de l'oreille et du labyrinthe : vertiges,
- affections cardiaques : bradycardie, tachycardie,
- affections gastro-intestinales : vomissements,
- affections du rein et des voies urinaires : rétention d'urine,
- troubles généraux et anomalies au site d'administration : hyperthermie.

Peu fréquents (> 1/1 000) :

- affections du système nerveux : hypoesthésies.

Rares (> 1/10 000) :

- affections du système immunitaire : réactions allergiques (choc anaphylactique),
- affections oculaires : strabisme, diplopie.

Fréquence indéterminée :

- affections du système nerveux : anesthésie péridurale ou administrations régionales dans la région thoracique ou dans la région de la tête et/ou du cou pouvant induire un blocage sympathique entraînant des symptômes transitoires tels qu'un syndrome de Horner, un syndrome d'Harlequin.

Les effets indésirables liés à l'administration du médicament peuvent être difficiles à différencier des effets physiologiques du bloc nerveux (par exemple : baisse de la pression artérielle, bradycardie durant une anesthésie centrale), des effets induits directement (hématome rachidien) ou indirectement (méningite, abcès péridural) par une aiguille de ponction ou des effets associés à une fuite du liquide céphalorachidien (exemple: céphalée par brèche dure-mérienne).

Lors d'une rachianesthésie, les céphalées plus fréquentes chez les jeunes patients, peuvent être prévenues par l'utilisation d'aiguilles de 25 gauges.

De plus, les complications neurologiques suivantes peuvent survenir après une anesthésie épidurale ou une rachianesthésie. Ces complications peuvent être lentement résolutive ou persister définitivement :

- radiculopathie persistante,
- neuropathie périphérique,
- paraplégie,
- syndrome partiel ou complet de la queue de cheval se manifestant par la rétention urinaire, une incontinence fécale et urinaire, la perte des sensations périnéales et des fonctions sexuelles, anesthésie persistante, paresthésie, faiblesse, paralysie des membres inférieurs et perte du contrôle des sphincters. Tous ces symptômes peuvent être irréversibles ou incomplètement, lentement résolutive.
- Hématome sous dural intracrânien.

Données pédiatriques

Le profil de sécurité chez les enfants est comparable à celui observé chez l'adulte. Cependant, chez les enfants, les premiers signes de toxicité de l'anesthésique local peuvent être difficiles à détecter dans les cas où le bloc est réalisé pendant la sédation ou l'anesthésie générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

28-
45

4.9. Surdosage

Les injections intravasculaires accidentelles d'anesthésiques locaux peuvent provoquer des réactions toxiques systémiques immédiates (dans les quelques secondes à quelques minutes). Lors d'un surdosage, la toxicité systémique apparaît plus tard (15 à 60 minutes après l'injection) en raison de l'augmentation plus lente de la concentration sanguine d'anesthésiques locaux.

L'injection dans le liquide céphalorachidien d'une quantité excessive de bupivacaïne est susceptible d'entraîner une extension du bloc qui peut conduire à une rachianesthésie totale.

Un surdosage, une injection intravasculaire accidentelle, une absorption systémique anormalement rapide ou une accumulation par élimination retardée peuvent induire des concentrations plasmatiques excessives de bupivacaïne ; il en résulte des signes de toxicité aiguë, pouvant conduire à des effets indésirables très graves. Ces réactions toxiques concernent le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

En général avec les anesthésiques locaux, les signes de neurotoxicité précèdent les signes de toxicité cardiaque ; cependant en raison du profil particulier de la toxicité cardiaque de la bupivacaïne et en raison de l'association relativement fréquente d'une anesthésie locale à une sédation voire à une anesthésie générale, en particulier chez l'enfant, les signes de toxicité cardiaque peuvent être observés en même temps (voire avant) que les signes de neurotoxicité. Mesurées sur sang veineux, les concentrations circulantes totales de bupivacaïne auxquelles peuvent apparaître les premiers signes de toxicité neurologique et cardiaque sont de 1,6 µg/ml.

Ces effets sont les suivants :

Toxicité sur le système nerveux central

Elle correspond à une réaction dose-dépendante, comportant des symptômes et des signes de gravité croissante. On observe initialement des symptômes tels qu'une agitation, une appréhension, une logorrhée, des bâillements, des sensations ébrieuses, des paresthésies péribuccales, un engourdissement de la langue, des bourdonnements d'oreilles et une hyperacousie. Ces signes d'appel ne doivent pas être interprétés à tort comme un comportement névrotique. Des troubles de la vue et des secousses ou des contractions musculaires sont des signes plus graves qui peuvent précéder le développement de convulsions généralisées. Peuvent y succéder une perte de conscience et des crises convulsives tonico-cloniques, dont la durée peut aller de quelques secondes à plusieurs minutes. Une hypoxie et une hypercapnie surviennent rapidement lors des convulsions du fait de l'activité musculaire accrue ainsi que des troubles respiratoires. Une apnée peut survenir dans les cas sévères.

Toxicité cardiovasculaire

La bupivacaïne a une toxicité cardiaque particulière. Des concentrations plasmatiques élevées peuvent induire des troubles du rythme ventriculaires graves tels que des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire pouvant conduire à une fibrillation ventriculaire puis à une asystolie par dissociation électromécanique. Des concentrations plasmatiques excessives peuvent également induire une bradycardie majeure et des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ; sur le plan hémodynamique, une baisse de la contractilité avec hypotension peut également s'observer. L'ensemble de ces perturbations peuvent conduire à l'arrêt cardiaque.

Traitement

Il est nécessaire d'avoir à disposition immédiate des médicaments et du matériel de réanimation.

S'il apparaît des signes de toxicité systémique aiguë pendant l'injection de l'anesthésique local, celle-ci devra être arrêtée immédiatement.

Une ventilation au masque en oxygène pur doit être immédiatement instaurée ; elle est parfois suffisante pour faire cesser les convulsions. Il faut également s'assurer de la bonne perméabilité des voies aériennes.

Si les convulsions ne cessent pas en 15-20 secondes, un anticonvulsivant sera administré par voie veineuse comme par exemple du thiopenthal (1-4 mg/kg) ou des benzodiazépines (0,1 mg/kg de diazépam ou à 0,05 mg/kg de midazolam) ; de la succinylcholine sera administrée pour faciliter une intubation en cas de convulsions subintrantes.

Les défaillances circulatoires seront traitées par des bolus de 5-10 µg/kg d'adrénaline, sans dépasser cette dose afin de ne pas provoquer de tachycardie ou fibrillation ventriculaires. Les troubles du rythme ventriculaires seront traités par défibrillation. L'administration d'émulsions lipidiques devrait être envisagée.

On prendra les mesures nécessaires pour lutter contre l'acidose, respiratoire et métabolique, et contre l'hypoxie afin d'éviter une aggravation des signes de toxicité.

La surveillance sera prolongée en raison de la forte fixation tissulaire de la bupivacaïne.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANESTHESIQUE LOCAL, code ATC : N01BB01 : système nerveux central.

Mécanisme d'action

La bupivacaïne fait partie du groupe des anesthésiques à liaison amide.

L'activité anesthésique de la bupivacaïne se caractérise par :

- un délai lent de l'installation de l'anesthésie,
- une longue durée d'action (allongée lors de l'utilisation de la forme adrénalinée),
- l'obtention d'un bloc sensitif presque exclusif avec la concentration à 2,5 mg/ml ou associé à un bloc moteur plus ou moins important avec la concentration à 5 mg/ml.

Lors d'une anesthésie par infiltration, la durée moyenne de l'anesthésie avec une solution sans adrénaline est de 200 minutes.

Lors d'une anesthésie péridurale lombaire, un début d'effet anesthésique est observé en 5 minutes, avec une extension complète en 20 minutes et une durée variant de 200 (solution à 2,5 mg/ml) à 300 minutes (solution à 5 mg/ml).

Lors de blocs périphériques, le délai d'anesthésie est de 15-20 minutes avec une durée de l'effet très variable selon l'élément pouvant aller de 6 à 24 heures lors d'anesthésie de certains plexus.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption et la diffusion de la bupivacaïne dépendent de très nombreux paramètres :

- type d'injection,
- profil du patient,
- concentration, dose totale injectée,
- caractéristiques physico-chimiques de cet anesthésique : solubilité dans les graisses élevée (fixation préférentielle sur les tissus riches en graisse : cœur, poumon, cerveau) ; pka de 8,1; au pH de 7,4 ; 83 % de la fraction libre du produit est sous forme ionisée.

Distribution

Fixation aux protéines plasmatiques (préférentiellement les alpha 1 glucoprotéines) très élevée : de l'ordre de 95 % aux doses utilisées en thérapeutique.

La demi-vie de distribution tissulaire est d'environ 30 minutes et le volume de distribution est de 72 litres.

Il existe une diffusion placentaire : le rapport sang fœtal/sang maternel est de l'ordre du tiers.

Élimination

La bupivacaïne est presque exclusivement métabolisée par le foie par dégradation par le système mono-oxygénasique dépendant du cytochrome P 450. La presque totalité de la bupivacaïne injectée est éliminée sous forme de métabolites. Le métabolite principal est le 2,6 pipécologylidine. Aucun des métabolites de la bupivacaïne n'est actif ou toxique aux concentrations plasmatiques observées.

Environ 5 à 10 % du produit sont éliminés par voie urinaire sous forme active.

La demi-vie apparente d'élimination est de 2h30 à 3h30.

Concentrations plasmatiques

Lors d'une anesthésie péridurale réalisée avec une dose totale de 150 mg de bupivacaïne, la concentration plasmatique maximale est obtenue en 10 à 30 minutes et atteint environ 1 µg/ml.

-30-
V7

Après *anesthésie péridurale en obstétrique* réalisée avec des doses de 50 mg à 100 mg de bupivacaïne, les concentrations plasmatiques chez la mère varient entre 0,4 à 0,8 µg/ml.

Après *bloc du plexus brachial* réalisé avec 150 mg de bupivacaïne la concentration plasmatique maximale est obtenue en 15 à 20 minutes et atteint de l'ordre de 1,50 à 1,70 µg/ml.

Les concentrations plasmatiques auxquelles peuvent apparaître les premiers signes de toxicité neurologique et cardiaque est de 1,6 µg/ml.

Données pédiatriques

Chez les enfants, la pharmacocinétique de la bupivacaïne est similaire à celle des adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ml en flacon (verre) ; boîte de 1

20 ml en flacon (verre) ; boîte de 10

20 ml en flacon (verre) ; boîte de 25

Bouchon (chlorobutyle)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions d'utilisation :

Le produit doit être inspecté visuellement avant l'administration pour déceler la présence de particules et d'une coloration anormale. Seule une solution limpide, incolore à légèrement jaune et dépourvue de particules ou de précipité doit être utilisée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRE AGUETTANT
1 RUE ALEXANDER FLEMING
69007 LYON
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 559 0383 3 : 20 ml en flacon (verre) ; boîte de 1
- 34009 565 1280 5 : 20 ml en flacon (verre) ; boîte de 10
- 34009 559 0414 4 : 20 ml en flacon (verre) ; boîte de 25

-31-
U8

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 août 1995

Date de dernier renouvellement : 21 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11 octobre 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

Médicament réservé à l'usage hospitalier.