

UA/19589/01/01
bip 18.08.2022 -52-

ДОДАТОК I

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНАСТЕЗІЇ АГЕТТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях введення)

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Бупівакаїну гідрохлориду моногідрат 5,28 мг
Кількість, що відповідає безводному бупівакаїну гідрохлориду
... 5,00 мг

На 1 мл розчину для ін'єкцій

Одна ампула об'ємом 4 мл містить 21,11 мг бупівакаїну гідрохлориду моногідрату.

Допоміжні речовини з відомою дією:

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 4 мл ампули, тобто є практично «безнатрієвим».

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій (IP).

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показання до застосування

Спінальна анестезія перед хірургічними втручаннями, що відносяться до цього виду анестезії: операції на нижніх кінцівках, урологічні операції, що проводяться ендоскопічним або абдомінальним шляхом, гінекологічні операції, кесарів розтин, абдомінальні операції під пупком, у дорослих і дітей різного віку.

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.

Дозування

Слід вводити найнижчу дозу, здатну забезпечити ефективну анестезію. Середні рекомендовані дози наведені в наступній таблиці:

	Звичайна доза	Об'єм
Дорослі та діти від 12 років*	5-20 мг**	1-4 мл
Новонароджені, немовлята та діти до 12*		
• < 5 кг	0,40 - 0,50 мг/кг	0,08 - 0,1 мл/кг
• 5 кг - 15 кг	0,30 - 0,40 мг/кг	0,06 - 0,08 мл/кг
• > 15 кг	0,25 - 0,30 мг/кг	0,05 - 0,06 мл/кг
*або 40 кг ** літні: 5-10 мг		

Внутрішньоспінальна ін'єкція гіпербаричного розчину бупівакаїну для спінальної анестезії проводиться за один прийом до появи у розчині бульбашок.

Дорослі

Дози, наведені в таблиці вище, рекомендовані для застосування для середньої дорослої людини, яка визначається як здоровий молодий чоловік вагою 70 кг.

Кількість ін'єкцій може бути зменшена або збільшена відповідно до цілей і особливо відповідно до бажаної тривалості сенсорної блокади достатнього рівня для передбаченого втручання, а також відповідно до бажаної інтенсивності рухової блокади.

Загальна введена доза не повинна перевищувати 20 мг.

Діти

У дітей: порівняно з дорослими, новонароджені та немовлята мають відносно великий об'єм спінальної рідини та потребують більшої дози на кг маси тіла для досягнення рівня блокади, порівнянного з показником у дорослої людини.

У педіатрії методи регіональної анестезії повинні використовуватися досвідченими лікарями, які звикли до такого типу пацієнтів і практики.

Дози, наведені в попередній таблиці, слід розглядати як рекомендовані дози для педіатричних пацієнтів, оскільки можуть виникати індивідуальні відмінності. Рекомендується звернутися до посібників з медичної практики, щоб визначити фактори, які можуть вплинути на конкретні методи блокування та конкретні потреби кожного пацієнта. Для досягнення бажаного рівня анестезії слід використовувати найменшу ефективну дозу.

Під час спінальної анестезії слід пам'ятати, що ступінь анестезії залежить від кількох факторів, включаючи введену дозу та положення пацієнта до та під час ін'єкції. У зв'язку з потенційним ризиком виникнення занадто великої спінальної блокади дозу слід зменшити у людей похилого віку та в ситуаціях, коли внутрішньочеревний тиск високий (пізня вагітність, асцит, ожиріння).

Через його гіпербаричну природу на розподіл бупівакаїну для спінальної анестезії в спінальній рідині впливає положення пацієнта. Анестезію сидячи (в позиції сидячи) можна отримати, вводячи ін'єкцію в положенні сидячи і тримаючи пацієнта сидячи близько десяти хвилин. Бупівакаїн для спінальної анестезії, введений при бічній пролежні, має, залежно від нахилу хребта, головне або каудальне розширення. Існує ризик надмірного розгинання в головному напрямку блокади у разі тривалого положення Тренделенбурга (див. розділ 4.4).

Метод застосування

Рекомендується вводити розчин при температурі приблизно 20°C, оскільки введення більш прохолодного розчину може бути болючим.

Необхідно застосовувати наступні правила. 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.

Дозу слід вводити повільно, уважно спостерігаючи за життєво важливими ознаками пацієнта, підтримуючи з ним вербальний контакт. При появі симптомів токсичності (див. розділ 4.9) ін'єкцію слід негайно припинити.

У разі введення суміші місцевих анестетиків ризик токсичності повинен враховувати суму введених доз і суворо дотримуватися правила додавання токсичності сумішей.

Будь-який невикористаний продукт слід викинути.

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,
- Загальні специфічні протипоказання до спінальної анестезії,



4.4. Особливі запобіжні заходи при поводженні з препаратом

Особливі застереження

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

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 4 мл ампули, тобто є практично «безнатрієвим».

Запобіжні заходи при застосуванні

Загальні запобіжні заходи

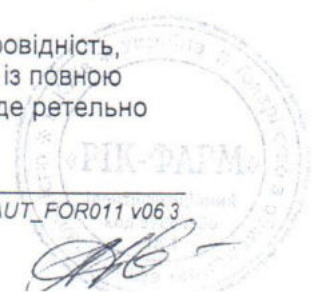
- Перед виконанням периферичних або центральних блоkad або введенням великих доз пацієнтам необхідно встановити внутрішньовенну лінію.
- Слідкуйте за тим, щоб введення не було внутрішньосудинним.
- Токсичні рівні в крові можуть спостерігатися після випадкової внутрішньосудинної ін'єкції, передозування 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, повинні 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

- Під час спінальної анестезії у пацієнтів у стані гіповолемії (незалежно від походження гіповолемії) може розвинутися раптова тяжка артеріальна гіпотензія та брадикардія незалежно від використовуваного місцевого анестетика. Профілактичні заходи обов'язково
Для запобігання гіповолемії гіпотензію буде потім лікувати вазопресорами та/або заміною судин.
- Поява гематоми слід шукати в період після анестезії, після периферичної блокади або інфільтрації у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію з лікувальною або профілактичною метою. Із тих самих причин пацієнти, які отримують лікування, яке може зменшити агрегацію тромбоцитів (аспирин, тиклопідин тощо), мають значну тромбоцитопенію або, загалом, значні відхилення від норми крові, будуть спостерігатися.
- Випадкова внутрішньосудинна ін'єкція, навіть у низьких дозах, може спричинити отруєння мозку.
- Можливість шийного розгинання блокади при занадто тривалому положенні Тренделенбурга.

Запобіжні заходи через серцеву токсичність бупівакаїну

- Необхідно особливо дотримуватись інструкцій щодо способу його застосування, щоб уникнути будь-якого ризику надто високої концентрації у плазмі, що може бути причиною тяжких шлуночкових аритмій: шлуночкова тахікардія, яка може призвести до фібриляції шлуночків, а потім до асистолії.
- 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, буде 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.

Проблеми у спінальній блокаді

Про недостатню ефективність зазвичай повідомляють при спінальних 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

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 гідрохлориду на фертильність немає.

4.7. Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами

Цей засіб 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 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.

Побічні ефекти, які спостерігаються при відсутності передозування:

Дуже часто (> 1/10):

- Судинні порушення: артеріальна гіпотензія,
- 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
- 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 (> 1/1000):

- Розлади нервової системи: гіпестезія.

Рідкісні (> 1/10000):

- 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:

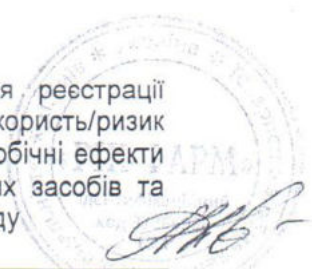
- стійка радикулопатія;
- периферична нейропатія;
- параплегія;
- Частковий або повний синдром кінського хвоста, що проявляється затримкою сечі, нетриманням калу та сечі, втратою чутливості промежини та статевої функції, стійкою анестезією, парестезією, слабкістю, паралічем нижніх кінцівок та втратою 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 спінальну рідину надмірної кількості бупівакаїну, ймовірно, призведе до розширення блокади, що може призвести до анестезії супраемдулярних структур (повна спінальна анестезія).

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) ознаки 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, побуювання, 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 шлуночкова тахікардія, що може призвести до фібриляції шлуночків, а потім до асистолії шляхом електромеханічної дисоціації. Надмірні концентрації в плазмі також можуть спричинити велику брадикардію та порушення атріовентрикулярної провідності; гемодинамічно також може спостерігатися зниження швидкості 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 судому. Також необхідно забезпечити хорошу прохідність дихальних шляхів.

Якщо судому 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 буде введено для полегшення інтубації у разі раптових судом.



Порушення кровообігу будуть лікуватися 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 ацидозом, респіраторно-метаболическим, гіпоксією, щоб уникнути посилення ознак токсичності.

Моніторинг буде тривалим через сильне зв'язування бупівакаїну з тканинами.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: МІСЦЕВІ АНЕСТЕТИКИ, код АТХ: N01BB01.

Механізм дії

Бупівакаїн відноситься до групи амідних анестетиків.

Розчин бупівакаїну для спінальної анестезії має питому вагу 1026 при 20°C і 1020 при 37°C.

Сенсорна блокада, отримана після анестезії бупівакаїном для спінальної анестезії, складається за 5 хвилин і досягає максимального рівня через 20 хвилин.

Тривалість сенсорно-моторної блокади залежить від початкового положення суб'єкта та вживаної дози.

Таким чином, при 3 мл і вихідному положенні сидячи протягом 2 хвилин тривалість блокади на рівні D10-D12 – з 2:00 до 2:30.

Моторна блокада розвивається паралельно сенсорному, розслаблення м'язів живота триває близько 1 години, а на рівні нижніх кінцівок – від 2 до 2:30 годин, знову ж таки залежно від початкового положення та дози.

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 (переважно зв'язування з тканинами, багатими на жир: серцем, легенями, мозком); рKa 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.

Бупівакаїн переважно метаболізується в печінці шляхом розкладання його системою монооксигенази, залежної від цитохрому P450. 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 3,5 години.

Концентрації в плазмі

Після спінального введення та враховуючи невеликі дози, концентрації в крові дуже низькі.



Концентрації в плазмі, при яких можуть з'явитися перші ознаки неврологічної та серцевої токсичності, становлять 1,6 мкг/мл.

У дітей фармакокінетика бупівакаїну подібна до фармакокінетики у дорослих.

5.3. Дані доклінічних досліджень безпеки

Не застосовується.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1. Список допоміжних речовин

Глюкози моногідрат, 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

Не застосовується.

6.5. Тип і вміст упаковки

По 4 мл в ампулі (скло I типу), коробка по 5 штук.

По 4 мл в ампулі (скло I типу), коробка по 20 шт.

Не всі види упаковки призначені для продажу.

6.6. Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

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 ДОЗВОЛУ НА ПРОДАЖ

ЛАБОРАТОРІЯ АГЕТАН

1, РЮ АЛЕКСАНДЕР ФЛЕМІНГ

69 007 ЛІОН

ФРАНЦІЯ

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

- 34009 560 689 4 4: 4 мл в ампулі (скло I типу), коробка по 5 шт.
- 34009 560 690 2 6: 4 мл в ампулі (скло I типу), коробка по 20 шт.

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

Дата першої авторизації: 14 листопада 1997 року

Дата останнього оновлення: 14 листопада 2012 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

11 жовтня 2021 року



11. ДОЗИМЕТРІЯ

Не застосовується.

12. ІНСТРУКЦІЯ ДО ПРИГОТУВАННЯ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Не застосовується.

УМОВИ РЕЦЕПТУ ТА ДОСТАВКИ

Список II

Лікарські засоби, зарезервовані для використання в стаціонарі.



UA/19589/01/01
вир 18.08.2022 -45-

ДОДАТОК IIIВ

ІНСТРУКЦІЯ

Назва препарату

**БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНАСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій
(інтраспінальний шлях введення)**

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 або медсестри. Це також стосується будь-яких небажаних ефектів, не зазначених у цій інструкції. Дивіться розділ 4.

Що містить цей буклет?

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

1. ЩО ТАКЕ БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНАСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях введення) І ДЛЯ ЧОГО ВІН ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ?

Фармакокінетика - Код АТХ: Місцеві анестетики. (N: центральна нервова система), N01BB01

Цей препарат показаний для анестезії, обмеженої нижньою частиною тіла, під час операцій у дорослих і дітей різного віку.

2. ЩО ТРЕБА ЗНАТИ ПЕРШ НІЖ ВИКОРИСТОВУВАТИ БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНАСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях введення)?

Ніколи не використовуйте БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНАСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях введення):

- якщо у вас алергія на бупівакаїн, місцеві анестетики, пов'язані з амідом, або будь-який з інших інгредієнтів цього препарату, зазначених у розділі 6.
- у разі внутрішньовенної регіональної анестезії
- якщо у вас є специфічні загальні протипоказання до спінальної анестезії.

Якщо ви сумніваєтеся, необхідно звернутися за порадою до свого лікаря або фармацевта.

Застереження та запобіжні заходи

Бупівакаїн слід вводити тільки лікарем або під відповідальністю лікаря, який має досвід роботи в техніках місцевої або регіональної анестезії:

- Після ін'єкції ви повинні лежати, не піднімаючи таз вище плечей,



- Випадкове внутрішньосудинне введення, передозування або швидке розсмоктування в зоні з високою васкуляризацією можуть викликати токсичні реакції, зокрема неврологічні та серцеві.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 4 мл ампули, тобто є практично «безнатрієвим».

Зверніться до лікаря в наступних випадках:

- серцеві порушення, включаючи порушення шлуночкової провідності, подовження простору QT, атріовентрикулярна блокада,
- тяжка печінкова недостатність,
- ниркова недостатність,
- захворювання або лікування, яке може зменшити печінковий кровотік (шоковий стан, серцева недостатність, лікування бета-блокаторами),
- гіперкаліємія (надмірна кількість калію в крові), ацидоз (підвищена кислотність крові)
- поточне лікування аспірином або нестероїдними протизапальними препаратами
- Особливі запобіжні заходи слід вживати людям літнього віку; дозу слід зменшити для уникнення передозування.

Порадьтеся зі своїм лікарем або фармацевтом перед застосуванням БУПІВАКАЇНУ ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНАСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях введення).

Інші лікарські засоби та БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях)

Перед введенням бупівакаїну важливо повідомити свого лікаря та анестезіолога про всі лікарські засоби, які вам зараз призначають, які нещодавно були призначені, які ви зараз приймаєте без рецепта лікаря або які нещодавно приймали без рецепта лікаря.

Щоб уникнути можливих взаємодій між кількома лікарськими засобами, зокрема з іншими місцевими анестетиками або лікарськими засобами з антиаритмічною активністю, повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете прийняти будь-які інші лікарські засоби.

Застосування БУПІВАКАЇНУ ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях) з їжею та напоями

Не застосовується.

Вагітність і годування груддю

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

Керування автомобілем та використання механізмів

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

БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях) містить натрій.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 4 мл ампули, тобто є практично «безнатрієвим».

3. ЯК ВИКОРИСТОВУВАТИ БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях)?

Застосування бупівакаїну в спінальній анестезії вимагає:

- Проведення розмови, призначеної для з'ясування попередніх причин, лікування та загального стану пацієнта,
- встановлення венозної магістралі (інфузії) та повного реанімаційного обладнання,
- мати препарати з протисудомними властивостями (тіопентал, бензодіазепіни), вазопресорні препарати, атропін,
- постійного моніторингу серця (кардіоскопія) і артеріального тиску,
- повільного введення дози
- підтримання словесного контакту з пацієнтом.



Дозування

Дозування суворо визначається лікарем.

Використовувана доза буде змінюватися залежно від бажаного ступеня анестезії, а також тривалості сенсорної блокади та бажаної інтенсивності моторної блокади, віку та стану пацієнта. Під час спінальної анестезії ступінь анестезії залежить від кількох факторів, включаючи введену дозу та положення пацієнта до та під час ін'єкції.

Слід вводити найнижчу дозу, здатну забезпечити ефективну анестезію.

Внутрішньоспінальна ін'єкція гіпербаричного розчину бупівакаїну для спінальної анестезії проводиться за один прийом.

Рекомендовані дози такі:

	Звичайна доза	Об'єм
Дорослі та діти від 12 років*	5-20 мг**	1-4 мл
Новонароджені, немовлята та діти до 12*		
• < 5 кг	0,40 - 0,50 мг/кг	0,08 - 0,1 мл/кг
• 5 кг - 15 кг	0,30 - 0,40 мг/кг	0,06 - 0,08 мл/кг
• > 15 кг	0,25 - 0,30 мг/кг	0,05 - 0,06 мл/кг
*або 40 кг ** літні: 5-10 мг		

У дорослих, дози, наведені в таблиці вище, рекомендовані для використання у середньої дорослої людини, яка визначається як здорова молода людина вагою 70 кг.

У зв'язку з потенційним ризиком виникнення занадто великої спінальної блокади дозу слід зменшити у людей похилого віку та в ситуаціях, коли внутрішньочеревний тиск високий (пізня вагітність, асцит, ожиріння).

Загальна введена доза не повинна перевищувати 20 мг.

Застосування у дітей та підлітків

У дитини загальна введена доза буде залежати від віку та ваги дитини. Це визначить анестезіолог.

Введення буде здійснюватися шляхом повільної ін'єкції в спінальний канал (частина хребта) анестезіологом, який має досвід роботи з цим типом анестезії у дітей.

Метод застосування

Тільки спінальний шлях. Гіпербаричний розчин.

Будь-який невикористаний продукт слід утилізувати.

Частота введення

Як часто і коли слід давати цей препарат, суворо визначається анестезіологом.

Тривалість лікування суворо визначається анестезіологом.

Тривалість лікування

У всіх випадках суворо дотримуйтесь медичних приписів.

Якщо ви прийняли більше, ніж слід було, БУПІВАКАІНУ ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях).

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.

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 появи симптомів 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.

Ознаками токсичності можуть бути:

- з точки зору центральної нервової системи: нервозність, збудження, позіхання, тремтіння, побоювання, мимовільні рухи очних яблук, непереборна потреба в розмові, головний біль, нудота, дзвін у вухах. Ці тривожні ознаки вимагають ретельного спостереження, щоб запобігти можливому загостренню: судоми, потім збій центральної нервової системи,
- на дихальному рівні: тахіпное, потім апное (прискорення, потім більш-менш тривала зупинка дихання),
- на серцево-судинному рівні: прискорене серцебиття, артеріальна гіпотензія, що може призвести до колапсу (погане самопочуття зі зниженням артеріального тиску), серцеві розлади (шлуночкові екстрасистоли), фібриляція шлуночків, порушення провідності (атріовентрикулярна блокада). Ці серцеві прояви можуть призвести до зупинки серця.

Неврологічні токсичні прояви, як правило, одночасні з кардіальними проявами.

Якщо ви забули застосувати БУПІВАКАІН ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях)

Не застосовується.

Якщо ви припинили застосування БУПІВАКАІНУ ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях)

Не застосовується.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря, фармацевта чи медсестри.

4. ЯКІ МОЖЛИВІ ПОБОЧНІ ЕФЕКТИ?

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

Побічні ефекти, пов'язані з місцевими анестетиками, дуже рідкісні за відсутності передозування, аномально швидкого системного всмоктування або випадкового внутрішньосудинного введення; у цих випадках вони можуть бути дуже серйозними, особливо на серцевому та неврологічному рівнях. Побічні ефекти слід відрізнити від фізіологічних ефектів самої блокади (наприклад, падіння артеріального тиску та зниження частоти серцевих скорочень під час спінальної анестезії).

Побічні ефекти, які спостерігаються при відсутності передозування:

- дуже часто: зниження артеріального тиску, нудота,
- часто: головний біль, відчуття поколювання, запаморочення, уповільнення або збільшення частоти серцевих скорочень, блювання, затримка сечі, гіпертермія,
- нечасто: зниження чутливості шкіри,
- рідко: алергічні реакції (анафілактичний шок), косоокість, двоїння в очах.

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

- запалення нерва;
- захворювання нервової системи;
- параліч нижніх кінцівок;
- частковий або повний синдром кінського хвоста, що проявляється затримкою сечі, нетриманням калу та сечі, втратою чутливості промежини та статевої функції, стійкою анестезією, парестезією, слабкістю, паралічем нижніх кінцівок та втратою



49 -

контролю сфінктера. Всі ці симптоми можуть повільно зникати або зберігатися постійно;

- опущені повіки, пов'язані зі звуженням зіниць і іноді зниженим потовиділенням (синдром Горнера). Це відбувається після епідурального введення або в області грудей/голови/шиї;
- асиметрична пітливість і почервоніння у верхній частині грудей, шиї або обличчя (синдром Арлекіна);
- внутрішньочерепна гематома.

Додаткові побічні ефекти у дітей та підлітків

Побічні ефекти у дітей такі ж, як і у дорослих.

Сповідання про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри. Це також стосується будь-яких небажаних ефектів, не зазначених у цьому документі. Ви також можете повідомляти про побічні ефекти безпосередньо через національну систему звітності: Національне агентство з безпечності лікарських засобів та продуктів 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 ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях)?

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці після терміну придатності. Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

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

6. ВМІСТ ПАКЕТА ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ

Що містить БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях)

• Діюча речовина:

Бупівакаїну гідрохлориду моногідрат	5,28 мг
Кількість, що відповідає безводному бупівакаїну гідрохлориду	5,00 мг
...	

На 1 мл розчину для ін'єкцій

• Інші компоненти:

Глюкози моногідрат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Що таке БУПІВАКАЇН ДЛЯ СПІНАЛЬНЕСТЕЗІЇ АГЕТАН 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (інтраспінальний шлях) та вміст упаковки

Цей препарат у формі розчину для ін'єкцій (IP) у 4 мл (скляні) ампулі.

Коробка з 5 або 20 флаконами.

Власник реєстраційного посвідчення лікарського засобу

ЛАБОРАТОРІЯ АГЕТАН
1, РЮ АЛЕКСАНДЕР ФЛЕМІНГ
69007 ЛІОН
ФРАНЦІЯ

Користувач реєстраційного посвідчення

ЛАБОРАТОРІЯ АГЕТАН
1, РЮ ОЛЕКСАНДР ФЛЕМІНГ



69007 ЛІОН
ФРАНЦІЯ

Виробник

СЕНЕКСІ – ФОНТЕНЕ-СУ-БУА
52, РЮ МАРСЕЛЬ Е ЖАК ГОШЕР
94120 ФОНТЕНЕ-СУ-БУА
ФРАНЦІЯ

Назви лікарського засобу в країнах-членах Європейської економічної зони

Не застосовується.

Остання дата, коли цей документ було переглянуто:

10/2021

Інше

Детальна інформація про цей лікарський засіб 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.



АГЕТАН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (для інтратекального введення).

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 флакон?

1. Що таке БУПІВАКАІН АГЕТАН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (для інтратекального введення) і в яких випадках він використовується?
2. Що треба знати, перш ніж використовувати БУПІВАКАІН АГЕТАН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (для інтратекального введення)?
3. Як використовувати БУПІВАКАІН АГЕТАН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (для інтратекального введення)?
4. Які можливі побічні ефекти?
5. Як зберігати БУПІВАКАІН АГЕТАН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (для інтратекального введення)?
6. Вміст упаковок та інша інформація.

Що таке БУПІВАКАІН АГЕТАН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (для інтратекального введення) І В ЯКИХ ВИПАДКАХ ВІН ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ?

Фармакотерапевтична група - Код АТХ: Місцевий анестетик.

(N: центральна нервова система), N01BB01.

Цей препарат показаний для анестезії, обмеженої нижньою частиною тіла, під час оперативних втручань у дорослих та дітей різного віку.

2. ЩО ТРЕБА ЗНАТИ, ПЕРШ НІЖ ВИКОРИСТОВУВАТИ БУПІВАКАІН АГЕТАН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (для інтратекального введення)?

Не використовуйте БУПІВАКАІН АГЕТАН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (для інтратекального введення):

- якщо у вас алергія на бупівакаїн, місцеві анестетики амідного типу або будь-які інші інгредієнти цього препарату, перелічені в розділі 6,
- у разі внутрішньовенної регіональної анестезії,
- якщо у вас є загальні протипоказання, характерні для спінальної анестезії.

Якщо ви сумніваєтеся, важливо проконсультуватися з вашим лікарем або фармацевтом.

Попередження та запобіжні заходи

Бупівакаїн повинен застосовуватися тільки лікарями або під відповідальністю лікарів, які мають досвід роботи в техніках місцевої або регіональної анестезії.

- Після ін'єкції вам потрібно продовжувати лежати, і таз не повинен бути вище рівня серця.

Випадкове внутрішньосудинне введення, передозування або швидке розсмоктування в зоні з високою васкуляризацією можуть призвести до тяжких побічних реакцій, зокрема неврологічних та серцевих.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на

4 мл ампулу, тобто практично «не містить натрію».

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

- Серцеві порушення, зокрема порушення шлуночкової провідності, подовження інтервалу QT, атріовентрикулярна блокада.

- Важка 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).

- Лікування аспірином або нестероїдними протизапальними засобами.

- Особливі запобіжні заходи необхідні для людей похилого віку; дози слід зменшити, щоб уникнути передозування.

Перед прийомом БУПІВАКАІН АГЕТАНУ ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчину для ін'єкцій (для інтратекального введення) проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом.

Інші ліки та БУПІВАКАІН АГЕТАН ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій (для інтратекального введення)

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

Якщо ви прийняли більше БУПІВАКАІНУ АГЕТАНУ ДЛЯ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ 5 мг/мл, розчину для ін'єкцій (для інтратекального введення), 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.

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 седативною або навіть загальною анестезією, особливо у дітей, ознаки серцевої токсичності можуть спостерігатися одночасно (або навіть раніше) з ознаками нейротоксичності.

Ознаки токсичності можуть полягати в наступному:

- **Центральна нервова система:** нервозність, збудження, позіхання, тремор, побування, мимовільні рухи очних яблук, непереборне бажання говорити, головний біль, нудота, дзвін у вухах. Ці ознаки вимагають пильної уваги, щоб уникнути загострення: судом, 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.

Якщо у вас є додаткові запитання щодо застосування препарату, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

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, дуже рідкісні за відсутності передозування, аномально швидкого системного всмоктування або випадкового внутрішньосудинного введення; у цих випадках вони можуть бути дуже серйозними, особливо на серцевому та неврологічному рівні. Побічні ефекти слід відрізнити від фізіологічних ефектів, властивих самій нервовій блокаді (наприклад, зниження артеріального тиску та зниження частоти серцевих скорочень під час спінальної анестезії).

Побічні ефекти, пов'язані з місцевими анестетиками за відсутності передозування:

- 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 (алергічний шок), косожість, двоїння в очах. Крім того, після епідуральної або спінальної анестезії можуть виникнути наступні неврологічні ускладнення. Ці ускладнення можуть бути незворотними або неповністю, повільно зникати:

- 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 статеві функції, постійна анестезія, парестезія, слабкість, параліч нижніх кінцівок та втрата контролю над сфінктером. Усі з них можуть мати повільне, неповне відновлення або можуть зовсім не відновитися:
- Опускання повік у поєднанні зі звуженням зиниці, 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 Асперліуса).

UA/19589/02/02
big 18.08.2022

-28-

SPC

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BUPIVACAINE SPINAL AGUETTANT 5mg/mL, solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Bupivacaine hydrochloride monohydrate..... 5.28 mg
Quantity equivalent to anhydrous bupivacaine hydrochloride..... 5.00 mg

For 1 ml of solution for injection.

Excipient with known effect:

Each 4 ml ampoule contains 21.11 mg Bupivacaine hydrochloride monohydrate

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 4 mL ampoule, that is to say essentially "sodium free".

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM.

Solution for injection (intrathecal)

4. CLINICAL PARTICULARS.

4.1. Therapeutic indications.

Spinal anaesthesia for surgical procedures which require this kind of anaesthesia: lower limb surgery, endoscopic or open urological surgery, gynecological surgery, Caesarian section, abdominal surgery below the umbilicus line, in adults and children of all ages.

4.2. Posology and method of administration.

Bupivacaine should be used solely by or under the supervision of clinicians, experienced in local and regional anaesthesia. Resuscitative equipment and drugs required for monitoring and urgent intensive care should be immediately available (see section 4.4). An intravenous access should be in place before starting a peripheral or central nerve block or a high dose infiltration. Permanent ECG-monitoring should be provided.

Posology:

The lowest dose required for adequate anaesthesia should be used.

The recommended average doses are given in the table below.

	Conventional dose	Volume
Adults and children above 12 years of age*	5-20 mg**	1-4 ml
Neonates, infants and children under 12 years of age*		
• < 5 kg	0.40 - 0,50 mg/kg	0.08 - 0,1 ml/kg
• 5 kg – 15 kg	0.30 - 0,40 mg/kg	0.06 - 0,08 ml/kg
• > 15 kg	0.25 - 0,30 mg/kg	0.05 - 0,06 ml/kg
*or 40 kg ** Elderly patients: 5-10 mg		

The intrathecal injection of hyperbaric solution of bupivacaine for spinal anaesthesia is done once and without bubbling.

Adult:

The recommended doses, indicated in the above table, serve as a guideline for an average adult, defined as a young man weighing 70 kg.

The volume of injected solution can be decreased or increased according to the patient physical status and, in particular, dependent upon the required duration of sensitive block at the level, sufficient for the planned surgery, as well as the required motor block.

The injected cumulative dose should not exceed 20 mg.

Paediatric population:

Children

One of the differences between small children and adults is a relatively high CSF volume in infants and neonates, requiring a relatively larger dose/kg to produce the same level of block as compared to adults.

Paediatric regional anaesthetic procedures should be performed by qualified clinicians who are familiar with this population and the technique.

The doses in the table should be regarded as guidelines for use in paediatrics. Individual variations occur. Standard textbooks should be consulted for factors affecting specific block techniques and for individual patient requirements. The lowest dose required for adequate analgesia should be used.

When using spinal anaesthesia, one must bear in mind that the spread of the anaesthesia depends on several factors, including the dose injected and the position of the patient before and during the injection. Because of the potential risk of having a spinal block that is too widely spread, the dosage will be reduced in elderly patients and in situations where there is elevated intra-abdominal pressure (end of pregnancy, ascites, obesity).

Due to its hyperbaric character, the distribution of bupivacaine for spinal anaesthesia in cerebrospinal fluid is influenced by the position of the patient. Saddle anaesthesia (sacral part) can be achieved by making an injection to the patient in the sitting position and maintaining this position for approximately ten minutes. When injecting bupivacaine for spinal anaesthesia to the side-lying patient, it may be distributed in cephalic or caudal directions relative to the rachis inclination. If the patient remains in Trendelenburg's position for a long time, there is a substantial risk of block spread towards the cephalic region (see section 4.4)

Method of administration

The solution is recommended to be administered at a temperature of approximately 20°C, as solution injection at lower temperatures may be painful.

The following rules must be applied. None of these rules can exclude all risk of accidents (particularly convulsive or cardiac accidents); nevertheless, they can reduce the frequency and severity of such accidents.

Careful aspiration is recommended before and during injection to prevent intravascular injection. The main dose should be injected slowly while closely monitoring the patient's vital functions and maintaining verbal contact. If toxic symptoms occur (see section 4.9) emergence, the injection should be stopped immediately.

In the event of administration of a mixture of local anaesthetics, the toxic risk must take account of the total dose injected and the rule of cumulative toxicity of mixtures must be applied strictly. Any unused product should be discarded.

4.3. Contraindications.

- Hypersensitivity to bupivacaine, to local anaesthetics of the amide type or any of the excipients listed in section 6.1;
- intravenous regional anaesthesia;
- general contraindications specific to spinal anaesthesia;

4.4. Special warnings and precautions for use

Warnings

Athletes will be informed of the fact that this medicinal product contains an active substance that can produce a positive reaction in anti-doping tests.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 4 mL ampoule, that is to say essentially "sodium free".

Precautions for use

General precautions

An intravenous access should be installed in patients before administering peripheral or central nerve block or infiltration of large doses.

The use of bupivacaine requires ensuring that intravascular injection is not performed.

Toxic blood concentrations can be observed after an inadvertent intravascular injection, an overdose or rapid absorption in a highly vascularised area. They can be the cause of serious adverse reactions, in particular neurological and cardiac (see sections 4.8 and 4.9). As with all local anaesthetics, rules exist concerning the method of administration of bupivacaine, to minimise the occurrence of toxic concentrations (see section 4.2). None of these rules totally eliminates a possible adverse event; nevertheless, they allow decreasing their frequency and severity.

Furthermore, bupivacaine should be used solely by or under the responsibility of doctors who are experienced in the techniques of local or regional anaesthesia. Equipment and medicinal products necessary for monitoring and emergency intensive care measures should be immediately available.

Intensive care equipment should necessarily include anticonvulsants (thiopental, benzodiazepines), vasopressor agents, atropine, equipment necessary to intubate and oxygenate a patient, and a defibrillator. Lastly, the equipment should include a cardiac ECG monitor and allow continuous monitoring of blood pressure.

Precautions related to the method of anaesthesia

In spinal anaesthesia, patients with hypovolemia (whatever the origin of the hypovolemia) can develop sudden and severe arterial hypotension and bradycardia independently of the local anaesthetic used. Hypovolemia should therefore be prevented. Cases of hypotension then will be treated with vasopressor agents and/or vascular re-filling.

The occurrence of a haematoma should be sought during the post-anaesthetic period, after a peripheral nerve block or an infiltration administered in patients receiving anticoagulant therapy for curative or prophylactic purposes. For the same reasons, the patient receiving a treatment which can decrease platelet aggregation (e.g. aspirin, ticlopidine), with severe thrombocytopenia or more generally, major abnormalities of haemostasis will be monitored closely.

An inadvertent intravascular injection, even if done with a low dose, can induce cerebral toxicity.

Possibility of extension to cervical block in case of very prolonged Trendelenburg's position.

Precautions related to cardiac toxicity of bupivacaine

The instructions concerning its method of administration should be complied with, in particular to prevent any risk of too-high plasma concentrations, which could cause severe ventricular rhythm disturbances: torsades de pointes, and ventricular tachycardia which may result in ventricular fibrillation followed by asystole.

Patients presenting with disorders of ventricular conduction, i.e. widening of the QRS complex, should receive especially attentive monitoring.

Bupivacaine should be used with caution in patients with a long QT interval because it prolongs the actual refractory period.

Although at the recommended doses bupivacaine does not have any effect on atrioventricular conduction, because of possible slowing of heart rate in case of an accidental overdose, the ECG of patients with complete atrioventricular block who do not have a pacemaker and are receiving bupivacaine will be monitored attentively.

With bupivacaine and unlike the majority of local anaesthetics, signs of cardiac toxicity can occur at the same time as signs of neurotoxicity, in particular in children.

Other precautions in some population of patients

Impaired liver function: since bupivacaine is metabolised by the liver, doses should be limited in patients with severe hepatic impairment and possible repeat injection, should be monitored strictly in such subjects to prevent an overdose.

For the same reason, bupivacaine should be used with caution whenever a disorder (shock, heart failure) or a concomitant therapy (beta-blocker) carries the risk of decreasing hepatic blood flow.

The elderly: due to decreased clearance of bupivacaine observed in the elderly, it is necessary to be cautious in case of repeat injection to prevent acute toxicity by accumulation.

Hypoxia and hyperkalaemia enhance the risk of cardiac toxicity of bupivacaine and can require dosage adjustment. Acidosis enhances the unbound fraction of bupivacaine and consequently can increase its neurological and cardiac toxicity. Similarly, patients with severe renal impairment are at risk of enhanced toxicity of bupivacaine because of acidosis that it can produce.

Failed spinal blockade

Failed spinal blockade is common with local anaesthetics and may involve problems with lumbar puncture; errors in the preparation and injection of solutions; inadequate spreading of drugs through cerebrospinal fluid; failure of drug action on nervous tissue; and difficulties related to patient management.

4.5. Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Bupivacaine should be used with caution in patients receiving anti-arrhythmia agents which have a local anaesthetic activity such as lidocaine and aprindine, because the toxic effects are additive.

4.6. Fertility, Pregnancy and lactation.

Pregnancy

Animal studies have not demonstrated any teratogenic effect but have demonstrated foetal toxicity.

In clinical practice, currently no sufficiently relevant data exists to evaluate a possible malformative effect of bupivacaine when administered in the first trimester of pregnancy. Consequently, as a precautionary measure, it is preferable not to use bupivacaine during the first trimester of pregnancy.

Nevertheless, to date, in obstetrical use of bupivacaine in late-term pregnancy or for delivery, no particular foetal toxic effect has been reported.

Lactation

As with all local anaesthetic agents, bupivacaine is excreted in breast milk. However, considering the low quantities excreted in breast-milk, breast-feeding is possible after regional anaesthesia.

Fertility

There is no available clinical data concerning the effect of bupivacaine on the fertility.

4.7. Effects on ability to drive and use machines.

This product can alter the reaction capacity in drivers or users of machines.

4.8. Undesirable effects.

The undesirable effects related to local anaesthetics are very rare in the absence of an overdose, abnormally rapid systemic absorption or inadvertent intravascular injection; in such cases, they can be very serious, in particular in terms of cardiac and neurological functions (see section 4.9). In the absence of abnormally high plasma concentrations, the profile of undesirable effects of bupivacaine is similar to that of other amine type local anaesthetics with long duration of action.

The above-mentioned undesirable effects have been depicted below.

Very common (> 1/10):

- *Vascular disorders*: hypotension,
- *Gastrointestinal disorders*: nausea.

Common (> 1/100):

- *Nervous system disorders*: headache as a result of lumbar puncture, paresthesia
- *Ear and labyrinth disorders*: vertigo
- *Cardiac disorders*: bradycardia, tachycardia
- *Gastrointestinal disorders*: vomiting
- *Renal and urinary disorders*: urinary retention
- *General disorders and administration site conditions*: hyperthermia

Uncommon (> 1/1,000):

- *Nervous system disorders*: hypoesthesia

Rare (> 1/10,000):

- *Immune system disorders*: allergic reactions (anaphylactic shock)
- *Eye disorders*: strabismus, diplopia

Not known:

- 35
- *Nervous system disorders*: Epidural anaesthesia or regional applications in the thoracic or head/neck region may induce sympathetic blockade resulting in transient symptoms such as Horner's syndrome, Harlequin's syndrome.

Adverse reactions caused by the drug administration may be difficult to distinguish from the physiological effects of the nerve block (e.g. decrease in blood pressure, bradycardia), events caused directly (e.g. spinal haematoma) or indirectly (e.g. meningitis, epidural abscess) by needle puncture or events associated to cerebrospinal leakage (e.g. postural puncture headache).

During spinal anaesthesia, headaches more frequently retrieved in young patients, could be prevented with use of 25 gauges needles.

Additionally, the following neurological complications which could have slow, incomplete, or no recovery, may occur after epidural or spinal anaesthesia:

- persistent radiculopathy;
- peripheral neuropathy;
- paraplegia;
- partial or complete cauda equine syndrome manifested as urinary retention, fecal and urinary incontinence, loss of perineal sensation and sexual function, persistent anaesthesia, paresthesia, weakness, paralysis of the lower extremities and loss of sphincter control all of which may have slow, incomplete, or no recovery;
- intracranial subdural hematoma.

Paediatric population

Adverse drug reactions in children are similar to those in adults, however, in children, early signs of local anaesthetic toxicity may be difficult to detect in cases where the block is given during sedation or general anaesthesia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions 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.

4.9 Overdose

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.

Injection in the cerebrospinal fluid of overdose of bupivacaine may result in extension of block which can lead total spinal anaesthesia.

An overdose, an inadvertent intravascular injection, abnormally rapid systemic absorption or accumulation due to delayed elimination can produce excessive plasma concentrations of bupivacaine; this results in signs of acute toxicity, which can lead to very serious undesirable effects. Such toxic reactions concern the central nervous system and the cardiovascular system.

Generally with local anaesthetics, signs of neurotoxicity precede signs of cardiac toxicity; however, due to the specific profile of cardiac toxicity of bupivacaine and because of the relatively frequent combination use of a local anaesthesia with sedation or general anaesthesia, in particular in children, signs of cardiac toxicity can be observed at the same time (or before) as signs of neurotoxicity. Measured in the venous blood, total circulating concentrations of bupivacaine; at which the first signs of cardiac and neurological toxicity can occur are 1.6µg/ml.

These effects are as follows.

Central nervous system toxicity

It corresponds to a dose-dependent reaction, consisting of signs and symptoms of increasing severity. Initially, symptoms are observed such as agitation, apprehension, logorrhoea, yawning, sensations of inebriation, perioral paresthesia, numbness of the tongue, tinnitus and hyperacusis. These signs of alarm should not be erroneously interpreted as neurotic behaviour. Visual disorders and muscular twitches or contractions are more serious signs which can precede the development of generalised seizures. Then successively loss of consciousness and tonic-clonic seizures can occur whose duration can range from a few seconds to several minutes. Hypoxia and hypercapnia quickly occur in case of seizures as a result of increased muscular activity as well as respiratory disorders. Apnoea can occur in severe cases.

Cardiovascular toxicity

Bupivacaine has specific cardiac toxicity. Elevated plasma concentrations can induce serious disorders of ventricular rhythm, such as torsades de pointes, and ventricular tachycardia, leading to ventricular fibrillation and asystole by electromechanical dissociation. Excessive plasma concentrations can also induce major bradycardia and disorders of atrioventricular conduction; in terms of haemodynamic status, a decrease in cardiac contractility with hypotension can also be observed.

All of these disorders can lead to cardiac arrest.

Treatment

It is necessary to have immediately available medicinal products and equipment for intensive care measures.

If signs of acute systemic toxicity occur during injection of the local anaesthetic, the latter should be immediately stopped.

Ventilation with pure oxygen by mask should immediately be initiated; sometimes it is sufficient to produce cessation of seizures. It is also necessary to make certain that the airways are patent.

If seizures do not cease within 15-20 seconds, an anticonvulsant will be administered intravenously such as thiopental (1-4 mg/kg) or a benzodiazepine (0.1 mg/kg diazepam or 0.05 mg/kg of midazolam); succinylcholine will be administered to facilitate intubation in case of refractory seizures.

Circulatory failure will be treated with a bolus dose of 5-10 µg/kg of adrenaline, without exceeding this dose to avoid inducing tachycardia or ventricular fibrillation.

Disorders of ventricular rhythm will be treated with defibrillation. Administration of lipid emulsion should be considered.

35-

Necessary measures will be taken to counteract respiratory and metabolic acidosis, and against hypoxia to avoid worsening of signs of toxicity.

Monitoring will be extended because of extensive tissue binding of bupivacaine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES.

5.1. Pharmacodynamic properties.

Pharmacotherapeutic group: LOCAL ANAESTHETIC. ATC Code: N01BB01

Mechanism of action

Bupivacaine relates to the medicinal products for anesthesia of amide group.

Bupivacaine solution for spinal anaesthesia has a density of 1026 at 20°C and 1020 at 37°C.

Sensor block takes place in 5 minutes after the injected bupivacaine for spinal anesthesia was started and lasts for maximum 20 minutes.

Duration of sensor and motor blocks depends upon the patient's initial position and the product's injected dose. Thus, after injection of 3 ml to the seated patient for 2 minutes, duration of D10-D12 block is 2 – 2.5 hours.

Motor block is developed simultaneously with sensor block, relaxation of stomach muscles and lasts 1 hour and from 2 to 2.5 hours for lower extremities. It also depends upon the patient's initial position and the product's dose.

5.2. Pharmacokinetic properties.

Absorption

The absorption and diffusion of bupivacaine depend on a large number of parameters:

- type of injection,
- patient profile,
- concentration, total dose injected,
- physico-chemical characteristics of the anaesthetic: high lipid solubility (preferential binding to lipid-rich tissues: heart, lung, brain), pka 8.1, pH 7.4, 83% of the unbound fraction of the drug is in ionised form.

Distribution

Binding to plasma protein (preferentially alpha-1 glycoprotein) is very high and is of the order of 95% at the standard therapeutic doses.

The half-life of distribution in tissue is approximately 30 minutes while the volume of distribution is 72 litres.

Bupivacaine crosses the placental barrier: the foetal/maternal blood ratio is around 1:3.

Metabolism and excretion

Bupivacaine is largely metabolized in the liver through degradation by the mono-oxygenase system dependent on cytochrome P450. Practically all bupivacaine injected is eliminated in the form of its metabolites. The main metabolite is 2.6 pipercoloxylidine. None of the metabolites of bupivacaine is active or toxic at the plasma concentrations observed.

Approximately 5 to 10% of the substance is eliminated in the active form in urine.

The apparent half-life of elimination is 3.5 hours.

Plasma concentrations

After administration of spinal anaesthesia, and taking into account the low quantity administered, the concentrations in the blood are very low.

The plasma concentration at which the initial signs of neurological and cardiac toxicity appear is 1.6 µg/ml.

Children

In children the pharmacokinetics is similar to that in adults.

5.3 Preclinical safety data

Not applicable

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS.

6.1. List of excipients

Glucose monohydrate, sodium hydroxide, water for injections.

6.2. Incompatibilities

Not applicable

6.3. Shelf-life

3 years.

6.4. Special precautions for storage

Not applicable

6.5. Nature and contents of container

4 ml in ampoule (type I glass); box of 5

4 ml in ampoule (type I glass); box of 20

6.6. Special precautions for disposal and other handling

Instructions for use:

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.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

LABORATOIRE AGUETTANT

1 rue Alexander Fleming

69007 Lyon – France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

- 34009 560 689.4 4: 4 ml in ampoule (glass type I); box of 5
- 34009 560 690.2 6: 4 ml in ampoule (glass type I); box of 20

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 November 1997

Date of latest renewal: 14 November 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

11 october 2021

11. DOSIMETRY

Not applicable

12. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Not applicable.

GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

List II

Medicinal product for hospital use only.

UA/19589/01/01 -19-
leij 18.08.2022

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie Intrarachidienne)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de bupivacaïne monohydraté 5,28 mg

Quantité correspondant à chlorhydrate de bupivacaïne anhydre 5,00 mg

Pour 1 ml de solution injectable

Une ampoule de 4 ml contient 21,11 mg de chlorhydrate de bupivacaïne monohydraté.

Excipient(s) à effet notable :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule de 4 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (IR).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Anesthésie rachidienne avant interventions chirurgicales relevant de ce type d'anesthésie : chirurgie des membres inférieurs, chirurgie urologique par voie endoscopique ou par voie abdominale, chirurgie gynécologique, interventions césariennes, chirurgie abdominale sous ombilicale, chez les adultes et enfants de tous âges.

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.

Posologie

On doit administrer la plus faible dose capable de provoquer une anesthésie efficace. Les doses moyennes recommandées figurent dans le tableau suivant:

	Dose usuelle	Volume
Adulte et l'enfant à partir de 12 ans*	5-20 mg**	1-4 ml
Nouveau-né, nourrisson et enfant de moins de 12 ans*		
• < 5 kg	0.40 - 0,50 mg/kg	0.08 - 0,1 ml/kg
• 5 kg - 15 kg	0.30 - 0,40 mg/kg	0.06 - 0,08 ml/kg
• > 15 kg	0.25 - 0,30 mg/kg	0.05 - 0,06 ml/kg
*ou 40 kg ** sujet âgé: 5-10 mg		

L'injection intrarachidienne de solution hyperbare de bupivacaïne pour rachianesthésie se fait en une seule fois et sans barbotage.

Chez l'adulte

Les doses figurant au tableau ci-dessus sont recommandées pour une utilisation chez l'adulte moyen, défini comme étant un jeune homme sain pesant 70 kg.

La quantité injectée peut être diminuée ou augmentée selon la taille du sujet et surtout en fonction de la durée souhaitée d'un bloc sensitif de niveau suffisant pour l'intervention envisagée ainsi qu'en fonction de l'intensité souhaitée du bloc moteur.

La dose totale injectée ne devra pas dépasser 20 mg.

Population pédiatrique

Chez l'enfant : par rapport à l'adulte, le nouveau-né et le nourrisson possèdent un volume de liquide céphalo-rachidien relativement important et nécessitent une dose par kg de poids corporel plus élevée pour obtenir un niveau de bloc comparable à celui d'un adulte.

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 précédent doivent être considérées comme des posologies recommandées pour les patients pédiatriques car des variations inter-individuelles peuvent survenir. 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'anesthésie recherchée.

Lors d'une rachianesthésie, il faut se souvenir que l'étendue de l'anesthésie dépend de plusieurs facteurs dont la dose injectée 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 dans les situations où la pression intra-abdominale est élevée (fin de grossesse, ascite, obésité).

En raison de son caractère hyperbare, la distribution de bupivacaïne pour rachianesthésie dans le liquide céphalorachidien est influencée par la position du patient. Une anesthésie en selle (territoire sacré) peut être obtenue en faisant l'injection en position assise et en maintenant le patient assis pendant une dizaine de minutes. Injecté en décubitus latéral, la bupivacaïne pour rachianesthésie a, selon l'inclinaison donnée au rachis, une extension céphalique ou caudale. Il existe un risque d'extension excessive en direction céphalique du bloc en cas de mise en position de Trendelenburg prolongée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

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.

Les règles suivantes doivent être appliquées. 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.

La dose devra être injectée lentement 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.

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.

Tout produit non utilisé doit être jeté.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la bupivacaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Anesthésie régionale par voie intraveineuse,
- Contre-indications générales propres de la rachianesthésie,

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule de 4 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions 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 bupivacaïne, 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 bupivacaïne 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

- Lors d'une rachianesthésie, 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. Des mesures préventives doivent être mises en place pour prévenir les hypovolémies. 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.
- Une injection intravasculaire accidentelle, même faite avec de faibles doses, peut induire une toxicité cérébrale.
- Possibilité d'extension cervicale du bloc en cas de mise en position de Trendelenburg trop prolongée.

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.

- dd-
- 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 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 de diminuer la dose afin d'éviter une toxicité aiguë.
- 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.

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 bupivacaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des anti-arythmiques 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

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 bupivacaïne 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 bupivacaïne au cours du premier trimestre de la grossesse.

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

Allaitement

Comme tous les anesthésiques locaux, la bupivacaïne 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 bupivacaïne 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 véhicules 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 bupivacaïne est analogue à celui des autres anesthésiques locaux à liaison amide de longue durée d'action.

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 (> 1/1000) :

- Affections du système nerveux : hypoesthésies.

Rares (> 1/10000) :

- 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 le sujet jeune 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 irréversibles ou incomplètement, lentement résolutive:

- 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 lentement résolutive ou persister définitivement.
- hématome sous dural intracrânien.

Population pédiatrique

Chez les enfants, les effets indésirables sont similaires à ceux des adultes. Toutefois, les premiers signes de toxicité des anesthésiques locaux peuvent être difficiles à détecter chez l'enfant, notamment dans les cas où le bloc est effectué sous sédation ou 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.

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 l'anesthésie des structures supra médullaires (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 péri-buccales, un engourdissement de la langue, de 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 peut 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 : ANESTHESIQUES LOCAUX, code ATC : N01BB01.

Mécanisme d'action

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

La solution de bupivacaïne pour rachianesthésie a une densité de 1026 à 20°C et de 1020 à 37° C.

Le bloc sensitif obtenu après anesthésie par la bupivacaïne pour rachianesthésie se constitue en 5 minutes et est au niveau maximum en 20 minutes.

La durée du bloc sensitif et moteur est fonction de la position initiale du sujet et de la dose utilisée. Ainsi, avec 3 ml et une position initiale assise maintenue 2 minutes, la durée du bloc au niveau D10-D12 est de 2 heures à 2 heures 30.

Le bloc moteur évolue parallèlement au bloc sensitif, le relâchement des muscles abdominaux dure environ 1 heure et, au niveau des membres inférieurs, 2 h à 2 h 30, là aussi fonction de la position initiale et de la dose.

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 foetal/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 P450. La presque totalité de la bupivacaïne injectée est éliminée sous forme de métabolites. Le métabolite principal est le 2,6 pipécoloxylidine. 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 3h30.

Concentrations plasmatiques

Après administration rachidienne, et compte tenu des faibles quantités administrées, les concentrations sanguines sont très faibles.

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

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

Glucose monohydraté, 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

Sans objet.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 ml en ampoule (verre type I), boîte de 5.

4 ml en ampoule (verre type I), boîte de 20.

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
69 007 LYON
FRANCE

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

- 34009 560 689 4 4 : 4 ml en ampoule (verre type I), boîte de 5
- 34009 560 690 2 6 : 4 ml en ampoule (verre type I), boîte de 20

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

Date de première autorisation: 14 novembre 1997

Date de dernier renouvellement : 14 novembre 2012

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.

18

BUPIVACAINE
FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml,
solution for injection (intrathecal route)
Bupivacaine hydrochloride



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

- Keep the 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 these signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This leaflet lists any possible side effects not listed in the leaflet. See section 4.

What is this leaflet?

1. What BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) is used for
2. What you need to know before you use BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)
3. How to use BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)
4. Possible side effects
5. How to store BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)
6. Contents of the pack and other information

1. WHAT BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) IS AND WHAT IT IS USED FOR

Pharmacotherapeutic group - ATC code: Local Anaesthetics (N: central nervous system), N01BB01.

This medicine is indicated for anaesthesia restricted to the lower region of the body, during medical interventions in adults and children of all ages.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU USE BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

Do not use BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route):

- 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.
- in case of hypersensitivity to amide-type anaesthetics.
- if you have general contraindications specific to spinal anaesthesia.

Warnings and precautions

Bupivacaine should be used solely by or under the responsibility of doctors who are experienced in the techniques of local or regional anaesthesia.

- After the injection you should remain lying down and your pulse should not be higher than your shoulders.
- Accidental intravenous injection, overdose or rapid reabsorption in a highly vascularised area may result in severe adverse reactions, particularly neurological and cardiac reactions.
- This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 4 ml ampoule, that is to say essentially "sodium free".
- You should notify your doctor if you have any of the following:
 - Cardiac disorders, in particular ventricular conduction disorders, lengthening of the QT interval, arrhythmias, block.
 - Severe liver failure.
 - Renal failure.
 - Any disease or treatment that may reduce hepatic blood flow (block, heart failure, treatment with beta-blockers).
 - Hypotension (especially high concentrations of potassium in the blood), acidosis (high acidity of the blood).
 - Treatment with agents or non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Special precautions are required for elderly subjects; the doses should be reduced to avoid an overdose.

Talk to your doctor or pharmacist before using BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route).

Other medicines and BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

It is important to inform your doctor and the anaesthetist before injection of bupivacaine of all the medicinal products 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.

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 product may alter reaction capacity in drivers or users of machines.

BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) contains sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 4 ml ampoule, that is to say essentially "sodium free".

3. HOW TO USE BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

Use of bupivacaine for spinal anaesthesia requires:

- a questioning about the medical history, treatment and the patient's general condition,
- no serum in a venous tract (infection) and a full sterilisation equipment,
- availability of anticonvulsants (thiopental, benzodiazepines), resuscitative medicinal products, atropine,
- continuous cardiac (cardiography) and blood pressure monitoring,
- a slow injection of the product,
- to keep the verbal contact with the patient.

Posology

Dosage is strictly determined by the doctor.

The dose injected depends on the desired extension of anaesthesia as well as the duration of sensory block and the desired intensity of motor block, age and condition of the patient.

During spinal anaesthesia, the extent of anaesthesia depends on several factors, including the injected dose and the patient's position before and during the injection.

The dose to be administered is the lowest dose capable of inducing efficient anaesthesia.

The intrathecal injection of hypertonic solutions of bupivacaine for spinal anaesthesia is done in a single one and without bolusing.

Recommended doses are as follows:

	Usual dose	Volumes
Adults and children above 12 years of age*	5-20 mg**	1-4 ml
Neonates, infants and children under 12 years of age*		
< 2 kg	0.40-0.50 mg/kg	0.08-0.1 ml/kg
> 2 kg-15 kg	0.30-0.40 mg/kg	0.06-0.08 ml/kg
> 15 kg	0.25-0.30 mg/kg	0.05-0.06 ml/kg

*or 40 kg ** elderly patients: 5-10 mg

In adult, doses mentioned in the above table are recommended for use in an average adult, defined as a young healthy man of 70 kg of weight. Because of the potential risk of low respiratory tidal block, the dosage should be reduced in elderly patients and in case of high intra-abdominal pressure (end of pregnancy, ascites, obesity). The total dose should not exceed 20 mg.

Use in children and adolescents

In child, dosage depends of the age and weight of the patient and will be determined by the anaesthesiologist.

BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml is injected slowly into the spinal channel (part of the spine) by an anaesthesiologist experienced in paediatric anaesthetic techniques.

Route of administration

Exclusively by the intrathecal route. Hypertonic solution. Any unused product must be discarded.

Frequency of administration

The frequency and time of administration of this medicine are strictly determined by the anaesthesiologist.

Duration of treatment

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

If you use more BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) than you should:

Accidental intravenous injections of local anaesthetics may cause dizziness (which resolves in a few minutes) followed by unconsciousness. In the event of overdose, systemic toxicity appears later (5-60 minutes after injection) due to the slower increase in local anaesthetic blood concentration.

An overdose, an inadvertent intravenous injection, abnormally rapid systemic absorption or accumulation due to delayed elimination can also cause systemic (extreme) consequences of bupivacaine, the result is signs of acute toxicity which can lead to very serious side effects.

Such toxic reactions concern the central nervous system and the cardiovascular system.

Generally with local anaesthesia, signs of neurotoxicity precede signs of cardiac toxicity; however, due to the specific profile of cardiac toxicity of bupivacaine and because of the relatively frequent combination use of a local anaesthetic with sedatives or general anaesthetics, in particular in children, signs of cardiac toxicity can be observed at the same time (or before) as signs of neurotoxicity.

Signs of toxicity may consist of the following:

- Central nervous system: nervousness, agitation, yawning, tremor, apprehension, involuntary movements of the eyelids, irritable urge to speak, headache, vertigo, ringing in the ears. These signs require close attention in order to avoid aggressive convulsions, followed by central nervous system failure.
- Respiratory system: apnoea followed by apnoea (acceleration of breathing followed by more or less complete respiratory arrest).
- Cardiovascular system: acceleration of heart rate, hypotension possibly followed by collapse (usually with a fall in blood pressure), cardiac disorders (ventricular dysrhythmias), ventricular fibrillation, myocardial disorders (arrhythmogenic block). Such cardiac signs can result in a cardiac arrest.

Signs of neurological toxicity generally occur simultaneously with cardiac signs.

If you have any further question on the use of the medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

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

The side effects related to local anaesthetics are very rare in the absence of an overdose, abnormally rapid systemic absorption or inadvertent intravenous injection; in such cases, they can be very serious, in particular in terms of cardiac and neurological functions. Side effects may be distinguished from the inherent physiological effects of the nerve block itself (e.g. reduced blood pressure and reduced heart rate during spinal anaesthesia).

The side effects related to local anaesthetics in the absence of an overdose are:

- very common: a fall in blood pressure, vertigo,
 - common: headache, dizziness, nausea, vertigo, slowing or acceleration of heart rate, vomiting, urinary retention, hyperthermia,
 - uncommon: decrease in skin sensitivity,
 - rare: allergic reactions (allergic shock), arrhythmias, double vision.
- Additionally, the following neurological complications which could have slow, incomplete, or no recovery, may occur after epidural or spinal anaesthesia:
- inflammation of a nerve;
 - nerve disease;
 - paralysis of lower limbs;
 - partial or complete cauda equina syndrome manifested as urinary retention, fecal and urinary incontinence, loss of perineal sensation and anal function, pressure anaesthesia, paraesthesia, weakness, paralysis of the lower extremities and loss of sphincter control. All of which may have slow, incomplete, or no recovery;
 - drop of your eyelids combined with the narrowing of your pupils and sometimes decreased sweating (Horner's syndrome). It occurs after epidural administration or in the thoracic/thoracic region;
 - asymmetric sweating and flushing of the upper chest, nose or face (Häkelde syndrome);
 - intracranial subdural haematomas.

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 Centers Régionales de Pharmacovigilance (French Regional Pharmacovigilance Centres) Website: www.agence-nationale-santem.fr

By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. HOW TO STORE BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

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 FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) contains

The active substance is: Bupivacaine hydrochloride monohydrate: 5.28 mg

Quantity equivalent to isotonic bupivacaine hydrochloride: 5.00 mg

For 1 ml of solution for injection

The other ingredients are:

Chlorine monohydrate, sodium hydroxide, water for injection.

What BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) looks like and contents of the pack

This medicine is in the form of a solution for injection (intrathecal route) in 4-ml (glass) ampoules.

Box of 5 or 20 ampoules.

Marketing Authorisation Holder / Distributor

Laboratoire AGUETTANT

1, rue Alexander Fleming

49007 LYON - France

Manufacturer

CENDY - FONTENAY SOUS BOIS

32 rue Maréchal de Lattre de Tassigny

91430 FONTENAY SOUS BOIS - France

This leaflet was last revised in 10/2011.

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 colorless or slightly yellow solutions free from particles or precipitates should be used.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne)

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 BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) ?
3. Comment utiliser BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : Anesthésiques locaux. (N : système nerveux central), N01BB01

Ce médicament est indiqué pour des anesthésies limitées à la région inférieure du corps, lors d'interventions chirurgicales chez les adultes et enfants de tout âge.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) ?

N'utilisez jamais BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) :

- 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.
- En cas d'anesthésie régionale intraveineuse
- Si vous avez des contre-indications générales propres de la rachianesthésie.

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

Avertissements et précautions

La bupivacaine ne doit être injectée que par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locale ou régionale :

- Après l'injection, vous devez être allongé sans avoir le bassin plus haut que les épaules,

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule de 4 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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)
- traitement en cours par aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Des précautions particulières devront être prises chez les sujets âgés ; il conviendra de diminuer la dose afin d'éviter un surdosage.

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne).

Autres médicaments et BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne)

Il est important d'informer votre médecin et le médecin anesthésiste avant l'injection de la 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 pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) 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 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 véhicules ou l'utilisation de machines.

BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule de 4 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT UTILISER BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) ?

L'utilisation de la bupivacaïne en rachianesthésie 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,
- d'injecter lentement la dose
- de maintenir le contact verbal du patient.

Posologie

La posologie est strictement déterminée par le médecin.

La dose utilisée varie en fonction de l'extension de l'anesthésie souhaitée ainsi que de la durée du bloc sensitif et de l'intensité du bloc moteur désirés, de l'âge et de l'état pathologique du patient.

Lors d'une rachianesthésie, l'étendue de l'anesthésie dépend de plusieurs facteurs dont la dose injectée et la position du patient avant et pendant l'injection.

On doit administrer la plus faible dose capable de provoquer une anesthésie efficace.

L'injection intrarachidienne de solution hyperbare de bupivacaïne pour rachianesthésie se fait en une seule fois et sans barbotage.

Les doses recommandées sont les suivantes:

	Dose usuelle	Volume
Adulte et l'enfant à partir de 12 ans*	5-20 mg**	1-4 ml
Nouveau-né, nourrisson et enfant de moins de 12 ans*		
• < 5 kg	0.40 - 0,50 mg/kg	0.08 - 0,1 ml/kg
• 5 kg – 15 kg	0.30 - 0,40 mg/kg	0.06 - 0,08 ml/kg
• > 15 kg	0.25 - 0,30 mg/kg	0.05 - 0,06 ml/kg
*ou 40 kg ** sujet âgé: 5-10 mg		

Chez l'adulte, les doses figurant au tableau ci-dessus sont recommandées pour une utilisation chez l'adulte moyen, défini comme étant un jeune homme sain pesant 70 kg.

En raison du risque potentiel d'avoir un bloc spinal trop étendu, la posologie sera diminuée chez le sujet âgé et dans les situations où la pression intra-abdominale est élevée (fin de grossesse, ascite, obésité).

La dose totale injectée ne devra pas dépasser 20 mg.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Chez l'enfant, la dose totale injectée dépendra de l'âge et du poids de l'enfant. Elle sera déterminée par le médecin anesthésiste.

L'administration sera effectuée par injection lente dans le canal rachidien (partie de la colonne vertébrale) par un médecin anesthésiste expérimenté à ce type d'anesthésie chez les enfants.

Mode d'administration

Voie intrarachidienne exclusive. Solution hyperbare.

Tout produit non utilisé doit être jeté.

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 pris plus de BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) 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.

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.

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 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.

Si vous oubliez d'utiliser BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne)

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne)

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

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 doivent être différenciés des effets physiologiques du bloc lui-même (par exemple une baisse de la tension artérielle et une diminution du rythme cardiaque au cours de la rachianesthésie).

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

- très fréquemment : chute de la tension artérielle, nausées,
- fréquemment : céphalées, 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 irréversibles ou incomplètement, lentement résolutive :

- 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 périméales et des fonctions sexuelles, anesthésie persistante, paresthésie, faiblesse, paralysie des membres inférieurs et perte du

contrôle des sphincters. Tous ces symptômes peuvent être lentement résolutifs ou persister définitivement ;

- 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 périurale 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 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 BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) ?

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 BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne)

- La substance active est :
Chlorhydrate de bupivacaïne monohydraté 5,28 mg
Quantité correspondant à chlorhydrate de bupivacaïne anhydre 5,00 mg

Pour 1 ml de solution injectable

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

Qu'est-ce que BUPIVACAÏNE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne) et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de solution injectable (IR) en ampoule (verre) de 4 ml.

Boîte de 5 ou 20 ampoules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRE AGUETTANT
1, RUE ALEXANDER FLEMING
69007 LYON
FRANCE

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRE AGUETTANT
1, RUE ALEXANDER FLEMING

69007 LYON
FRANCE

Fabricant

CENEXI – FONTENAY SOUS BOIS
52 RUE MARCEL ET JACQUES GAUCHER
94120 FONTENAY SOUS BOIS
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/19589/01/02
leip 18.08.2022

ANNEX IIIB

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Name of the medicinal product

**BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection
(Intrathecal Route)**

Bupivacaine hydrochloride

General information

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

1. WHAT BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) IS AND WHAT IT IS USED FOR

Pharmacotherapeutic group – ATC code: Local Anaesthetics. (N: central nervous system), N01BB01.

This medicine is indicated for anaesthesia restricted to the lower region of the body, during surgical interventions in adults and children of all ages.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU USE BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

Do not use BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/mL, solution for injection (intrathecal route):

- 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,
- in case of intravenous regional anaesthesia,
- if you have general contraindications specific to spinal anaesthesia

If in doubt, it is essential to ask the opinion of your doctor or pharmacist.

Warnings and precautions

Bupivacaine should be used solely by or under the responsibility of doctors who are experienced in the techniques of local or regional anaesthesia:

- After the injection you should remain lying down and your pelvis should not be higher than your shoulders,
- Accidental intravascular injection, overdose or rapid resorption in a highly vascularised area may result in severe adverse reactions, particularly neurological and cardiac reactions.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 4 mL ampoule, that is to say essentially "sodium free".

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

- Cardiac disorders, in particular ventricular conduction disorders, lengthening of the QT interval, atrioventricular block,
- Severe liver failure,
- Renal failure,
- 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),
- Treatment with aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs.
- Special precautions are required for elderly subjects; the doses should be reduced to avoid an overdose.

Talk to your doctor or pharmacist before using **BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)**.

Other medicines and BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

It is important to inform your doctor and the anaesthetist before injection of bupivacaine of all the medicinal products 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, and 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 FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) 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 product can alter reaction capacity in drivers or users of machines.

BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) contains sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 4 mL ampoule, that is to say essentially "sodium free".

3. HOW TO USE BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

Use of bupivacaine for spinal anesthesia requires:

- a questioning about the medical history, treatment and the patient's general condition,
- an access to a venous route (infusion) and a full resuscitation equipment,
- availability of anticonvulsant (thiopental, benzodiazepines), vasopressor medicinal products, atropine,
- continuous cardiac (cardioscopy) and blood pressure monitoring,
- a slow injection of the product,
- to keep the verbal contact with the patient.

Posology

Dosage is strictly determined by the doctor.

The dose injected depends on the desired extension of anesthesia as well as the duration of sensory block and the desired intensity of motor block, age and condition of the patient.

During spinal anesthesia, the extent of anesthesia depends on several factors, including the injected dose and the patient's position before and during the injection.

The dose to be administered is the lowest dose capable of inducing efficient anesthesia.

The intrathecal injection of hyperbaric solution of bupivacaine for spinal anesthesia is done in a single time and without bubbling.

Recommended doses are as follows:

	Usual dose	Volume
Adults and children above 12 years of age*	5–20 mg**	1–4 ml
Neonates, infants and children under 12 years of age*		
• <5 kg	0.40–0.50 mg/kg	0.08–0.1 ml/kg
• 5 kg–15 kg	0.30–0.40 mg/kg	0.06–0.08 ml/kg
• >15 kg	0.25–0.30 mg/kg	0.05–0.06 ml/kg
*or 40 kg ** elderly patients: 5–10 mg		

In adult, doses mentioned in the above table are recommended for use in an average adult, defined as a young healthy man of 70 kg of weight.

Because of the potential risk of too expanded spinal block, the dosage should be reduced in elderly patients and in case of high intra-abdominal pressure (end of pregnancy, ascites, obesity). The total dose should not exceed 20 mg.

Use in children and adolescents

In child, dosage depends of the age and weight of the patient and will be determined by the anaesthesiologist.

BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/mL is injected slowly into the spinal channel (part of the spine) by an anaesthesiologist experienced in paediatric anaesthetic techniques.

Route of administration

Exclusively by the intrathecal route. Hyperbare solution.
Any unused product must be discarded.

Frequency of administration

The frequency and time of administration of this medicine are strictly determined by the anaesthesiologist.

The duration of treatment is strictly determined by the anaesthesiologist.

Duration of treatment

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

If you use more BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/mL, solution for injection (intrathecal route) 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.

An overdose, an inadvertent intravascular injection, abnormally rapid systemic absorption or accumulation due to delayed elimination can produce excessive plasma concentrations of bupivacaine; this results in signs of acute toxicity which can lead to very serious side effects. Such toxic reactions concern the central nervous system and the cardiovascular system.

Generally, with local anaesthetics, signs of neurotoxicity precede signs of cardiac toxicity; however, due to the specific profile of cardiac toxicity of bupivacaine and because of the relatively frequent combination use of a local anaesthesia with sedation or general anaesthesia, in particular in children, signs of cardiac toxicity can be observed at the same time (or before) as signs of neurotoxicity.

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, ringing in the ears. 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 respiratory arrest).
- 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.

If you forget to use BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

Not applicable.

If you stop using BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

Not applicable.

If you have any further question on the use of the medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

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

The side effects related to local anaesthetics are very rare in the absence of an overdose, abnormally rapid systemic absorption or inadvertent intravascular injection; in such cases, they can be very serious, in particular in terms of cardiac and neurologic function. Side effects must be distinguished from the inherent physiological effects of the nerve block itself (e.g. reduced blood pressure and reduced heart rate during spinal anaesthesia).

The side effects related to local anaesthetics in the absence of an overdose are:

- very common: a fall in blood pressure, nausea;
- common: headaches, tingling sensation, vertigo, slowing or acceleration of heart rate, vomiting, urinary retention, hyperthermia,
- uncommon: decrease in skin sensitivity,
- rare: allergic reactions (allergic shock), strabismus, double vision.

Additionally, the following neurological complications which could have slow, incomplete, or no recovery, may occur after epidural or spinal anaesthesia:

- inflammation of a nerve ;
- nerve disease;
- paralysis of lower limbs
- partial or complete cauda equine syndrome manifested as urinary retention, fecal and urinary incontinence, loss of perineal sensation and sexual function, persistent anaesthesia, paresthesia, weakness, paralysis of the lower extremities and loss of sphincter control. All of which may have slow, incomplete, or no recovery;
- 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 subdural hematoma.

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 FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route)

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 FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) contains

- The active substance is:
Bupivacaine hydrochloride monohydrate 5.28 mg
Quantity equivalent to anhydrous bupivacaine hydrochloride 5.00 mg
For 1 ml of solution for injection

- The other ingredients are:
Glucose monohydrate, sodium hydroxide, water for injection.

What BUPIVACAINE FOR SPINAL ANAESTHESIA AGUETTANT 5 mg/ml, solution for injection (intrathecal route) looks like and contents of the pack

This medicine is in the form of a solution for injection (IT) in a 4-ml (glass) ampoule.

Box of 5 or 20 ampoules.

Marketing Authorisation Holder

LABORATOIRE AGUETTANT
1, RUE ALEXANDER FLEMING
69007 LYON
FRANCE

Distributor

LABORATOIRE AGUETTANT
1, RUE ALEXANDER FLEMING
69007 LYON
FRANCE

Manufacturer

CENEXI – FONTENAY SOUS BOIS
52 RUE MARCEL ET JACQUES GAUCHER
94120 FONTENAY SOUS BOIS
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.