KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
BUVİCAİNE %0.5 enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Bupivakain hidroklorür 5 mg/mL

Yardımcı maddeler:
Sodyum klorür 8 mg/mL
Solüsyonun pH'sı sodyum hidroksit ve hidroklorik asit ile ayarlanır (pH=5,0-5,5)

Elektrolit yoğunlukları (Litrede):
Sodyum: 135 mEq = 135 mmol
Klorür: 130 mEq = 130 mmol

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Enjeksiyonluk çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
BUVİCAİNE, enjeksiyonluk çözelti uzun süreli anestezinin gerekli olduğu durumlarda uzmanlar tarafından periferik sinir bloğu ve merkezi nöral blok (kaudal veya epidural) ve perkütan infiltrasyon yoluyla lokal anestezi oluşturmak için kullanılır. Duyusal sinir bloğu motor bloğundan daha belirgin olduğundan, BUVİCAİNE ağrıda rahatlama sağlanmasında, örneğin doğum sırasında, özellikle faydalıdır.

BUVİCAİNE aşağıdakiler için endikedir:
- Yetişkinlerde ve 12 yaş üzeri çocuklarda cerrahi anestezi.
- Yetişkinlerde, bebeklerde ve 1 yaş üzeri çocuklarda akut ağrı kontrolü.

Her bir endikasyon için uygun olan doz ve çözelti dozajı önerisi Bölüm 4.2'de sunulmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Uygulama şekli:
Enjeksiyon şeklinde uygulanır. Gereken doz hesaplanırken klinik uzmanın deneyimi ve hastanın fiziksel durumunun bilinmesi önem taşır. Yeterli anestezi için gereken en düşük doz kullanılmalıdır. Başlangıç ve süre ile ilgili bireysel farklılıklar söz konusudur.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Erişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar
Aşağıdaki tablo ortalama bir erişkinde daha yaygın olarak kullanılan teknikler için bir dozlama rehberidir. Verilen rakamlar ihtiyaç duyulması beklenen ortalama dozu yansıtmaktadır. Spesifik blok tekniklerini etkileyen faktörler ve bireysel hasta gereksinimleri için standart kılavuz kitaplar referans alınmalıdır.
Uyarı: Sürekli infüzyon veya tekrarlı bolus uygulaması ile uzatılmış bloklar kullanıldığında, toksik plazma konsantrasyonuna ulaşma veya yerel sinir hasarı oluşturma riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 1: Erişkinler için doz önerileri

	Kons. mg/ml	**Hacim ml**	**Doz mg**	**Başlangıç dk.**	**Etki süresi saa 7)**
CERRAHİ ANESTEZİ					
Lumbar Epidural Uygulama[1)]					
Ameliyat	5,0	15 – 30	75 – 150	15 – 30	2 – 3
Lumbar Epidural Uygulama[1)]					
Sezaryen	5,0	15 – 30	75 – 150	15 – 30	2 – 3
Torasik Epidural Uygulama[1)]					
Ameliyat	2,5	5 – 15	12,5 – 37,5	10 – 15	1,5 – 2
	5,0	5 – 10	25 – 50	10 – 15	2 - 3
Kaudal Epidural Blok[1)]					
	2,5	20 – 30	50 – 75	20 – 30	1 – 2
	5,0	20 – 30	100 – 150	15 – 30	2 – 3
Majör Sinir Bloğu[2)]					
(ör: brakiyal pleksus, femoral, siyatik)	5,0	10 – 35	50 – 175	15 – 30	4 - 8
Saha bloğu					
(ör: minör sinir blokları ve infiltrasyon)	2,5	< 60	< 150	1 – 3	3 – 4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1 – 10	3 - 8
AKUT AĞRI KONTROLÜ	**Kons. mg/ml**	**Hacim ml**	**Doz mg**	**Başlangıç dk.**	**Etki süres saat 7)**
Lumbar Epidural Uygulama					
Aralıklı enjeksiyonlar [3)] (ör: operasyon sonrası ağrının giderilmesi)	2,5	6-15; minimum aralık 30 dakika	15-37.5; minimum aralık 30 dakika	2 – 5	1 – 2
Lumbar Epidural Uygulama					
Sürekli infüzyon [4)]	1,25	10 – 15/saat	12,5 - 18,8/saat	-	-
	2,5	5 – 7,5/saat	12,5 - 18,8/saat	-	-
Lumbar Epidural Uygulama					

Sürekli infüzyon, doğum sancısının giderilmesi [4)]	1,25	5 – 10/saat	6,25 – 12,5/saat	-	-
Torasik Epidural Uygulama					
Sürekli infüzyon [4)]	1,25	5 – 10/saat	6,3 – 12,5/saat	-	-
İntraartiküler Blok[6)]					
(ör: tek infüzyonu takiben diz artroskopisi)	2,5	≤ 40	≤ 100[5)]	5 – 10	Arınmad a sonra 2 - 4 saat
Saha Bloğu	**2,5**				
(ör: minör sinir blokları ve infiltrasyon)	2,5	≤ 60	≤ 150	1 – 3	3 - 4

1) Doz, test dozunu içerir

2) Majör sinir bloğu için doz uygulama yerine ve hastanın durumuna göre ayarlanmalıdır. İnterskalen ve supraklaviküler brakiyal pleksus blokları, kullanılan lokal anestetikten bağımsız olarak, daha fazla sıklıkta ciddi advers olaylara sebep olabilir. Ayrıca bkz. Bölüm 4.4.

3) Toplam ≤ 400 mg/24 saat

4) Bu çözelti çoğunlukla, ağrı kontrolü için uygun bir opioid ile kombinasyon halinde epidural uygulamada kullanılır. Toplam ≤ 400 mg/24 saat

5) Eğer hastada farklı tekniklerle ilave bupivakain kullanılırsa, genel toplam doz sınırı olan 150 mg aşılmamalıdır.

6) Operasyon sonrası eklem içine sürekli infüzyon halinde lokal anestetik verilen hastalarda kondroliz görüldüğüne dair pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. BUVİCAİNE bu endikasyon için onaylı değildir (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

7) Adrenalinsiz BUVİCAİNE

Genel olarak, cerrahi anestezi (ör. epidural uygulama) daha yüksek konsantrasyonlar ve dozların kullanımını gerektirir. Daha az şiddette bir blok gerektiğinde (ör. Doğum sancısının giderilmesinde), daha düşük bir konsantrasyonun kullanımı endikedir. Kullanılan ilaç hacmi anestezinin yayılma derecesini etkileyecektir.

İntravasküler enjeksiyonu önlemek amacıyla, aspirasyon esas dozun uygulanmasından önce ve uygulanması sırasında tekrarlanmalıdır; yavaşça veya 25 - 50 mg/dakika hızında kademeli olarak artan dozlarda enjekte edilmelidir ve bu sırada hastanın yaşamsal fonksiyonları izlenerek sözle iletişim sürdürülmelidir. Kazara yapılan bir intravasküler enjeksiyon geçici bir nabız yükselmesiyle ve bir intratekal enjeksiyon, omurilik bloğuna ilişkin belirtilerle anlaşılabilir. Toksik semptomlar meydana gelirse enjeksiyon derhal durdurulmalıdır. (Bkz. bölüm 4.8.1).

Bugüne kadarki deneyimler, 24 saat boyunca uygulanan 400 mg'lık dozun erişkinlerde iyi tolere edildiğini göstermektedir.

1 - 12 yaş aralığında bulunan pediyatrik popülasyon

Pediyatrik bölgesel anestezi prosedürleri, bu popülasyona ve tekniğe aşina olan kalifiye klinik uzmanlar tarafından gerçekleştirilmelidir.

Tabloda verilen dozlar pediyatride kullanım açısından kılavuz olarak ele alınmalıdır. Bireysel farklılıklar olabilir. Vücut ağırlığı fazla olan çocuklarda genellikle dozun kademeli olarak azaltılması ve ideal vücut ağırlığının baz alınması gerekmektedir. Spesifik blok tekniklerini

etkileyen faktörler ve bireysel hasta gereksinimleri için standart kılavuz kitaplar referans alınmalıdır.

Yeterli analjezi için gereken en düşük doz kullanılmalıdır.

Tablo 2: 1 - 12 yaşındaki çocuklar için doz önerileri

	Kons. mg/ml	**Hacim ml/kg**	**Doz mg/kg**	**Başlangı ç dk.**	**Etki süresi saat**
AKUT AĞRI KONTROLÜ (Ameliyat döneminde ve sonrasında)					
Kaudal Epidural Uygulama	2,5	0,6 – 0,8	1,5 – 2	20 – 30	2 - 6
Lumbar Epidural Uygulama	2,5	0,6 – 0,8	1,5 – 2	20 – 30	2 - 6
Torasik Epidural Uygulama[a)]	2,5	0,6 – 0,8	1,5 – 2	20 – 30	2 – 6
Saha Bloğu (ör: minör sinir blokları ve infiltrasyon)	2,5		0,5 – 2,0		
	5,0		0,5 – 2,0		
Periferik Sinir Blokları (ör. ilioinguinal – iliohipogastrik)	2,5		0,5 – 2,0[b]		
	5,0		0,5 – 2,0[b]		

a) Torasik epidural bloklar, istenen anestezi düzeyine ulaşılana kadar kademeli olarak artan dozlarda uygulanmalıdır.

b) Periferik sinir bloklarının başlangıcı ve süresi, bloğun türüne ve uygulanan doza bağlıdır.

Çocuklarda doz 2 mg/kg'a kadar ağırlık bazında hesaplanmalıdır.

İntravasküler enjeksiyonu önlemek amacıyla, enjektör pistonu ile geri çekme (aspirasyon) esas dozun uygulanmasından önce ve uygulanması sırasında tekrarlanmalıdır. Bu, özellikle lumbar ve torasik epidural yollarda, yavaşça ve kademeli olarak artan dozlarda enjekte edilmelidir ve bu sırada hastanın yaşamsal fonksiyonları sürekli olarak ve yakından takip edilmelidir.

1 yaşın üzerindeki çocuklarda tonsil başına 7,5 – 12,5 mg dozunda olmak üzere 2,5 mg/ml bupivakain ile peritonsiller infiltrasyon uygulanmaktadır.

1 yaş ve üzeri çocuklarda, 0,25 – 1,25 mg/kg'a eşdeğer 0,1 – 0,5 ml/kg dozunda 2,5 mg/ml bupivakain ile ilioinguinal-iliohipogastrik bloklar uygulanmaktadır. 5 yaş ve üzeri çocuklara 1,25 - 2 mg/kg dozunda 5 mg/ml bupivakain verilmektedir.

Penil bloklar için, 1 – 2,5 mg/kg'a eşdeğer 0,2 – 0,5 ml/kg toplam dozunda 5 mg/ml bupivakain kullanılmaktadır.

1 yaşın altındaki çocuklarda adrenalin ile birlikte veya adrenalinsiz BUVİCAİNE uygulamasının etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Sadece sınırlı veriler mevcuttur.

Aralıklı epidural bolus enjeksiyonu veya sürekli infüzyonun güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Sadece sınırlı veriler mevcuttur.

Pediyatrik popülasyon:

BUVİCAİNE'in 1 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Sadece sınırlı veriler mevcuttur.

Bupivakainin 1 ila 12 yaş arası çocuklarda intraartiküler blok için kullanımı belgelendirilmemiştir.

Bupivakainin 1 ila 12 yaş arası çocuklarda majör sinir bloğu için kullanımı belgelendirilmemiştir.

Çocuklara, epidural anestezi amaçlı olarak yaşları ve vücut ağırlıklarıyla orantılı, kademeli olarak artan dozlarda uygulanmalıdır, çünkü özellikle torasik düzeydeki epidural anestezi şiddetli hipotansiyon ve solunum zorluğuna yol açabilir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılara ve genel durumu kötü olan hastalara fiziksel durumlarıyla orantılı olarak azaltılmış dozlar uygulanmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
En uygun anestezi tekniği çoğunlukla bölgesel anestezi olsa da, tehlikeli yan etkilerin azaltması amacıyla ileri seviye karaciğer hastalığı veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle dikkatli olmak gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bupivakain hidroklorüre, amid tipi lokal anestetiklere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Bupivakain hidroklorür solüsyonları, intravenöz bölgesel anestezide (Bier bloku) kontrendikedir,
- Lokal anestezi kullanılması gözetilmeksizin, epidural anestezinin, menenjit, polyomiyelit, intrakraniyal kanama, pernisiyöz anemiye bağlı olarak omuriliğin sub-akut kombine dejenerasyonu ve serebral ve serebellar tümörler gibi merkezi sinir sisteminin (MSS) aktif hastalığı; omurilik tüberkülozu; lumber ponksiyon yerinde ya da komşu cilt bölgesinde piyojenik enfeksiyon; kardiyojenik ya da hipovolemik şok; pıhtılaşma bozuklukları ya da devam etmekte olan antikoagülasyon tedavisini içeren kendine özel kontrendikasyonları mevcuttur.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Epidural anestezi ya da periferik sinir blokajında bupivakain kullanımı sırasında kardiyak arrest bildirimleri yapılmış, bu durumlarda resüsitasyon girişimleri zor olmuş ve hasta yanıt vermeden önce uygulamanın uzatılması gerekli olmuştur. Bununla birlikte, görünüşte uygun preparat ve uygun girişimle yapılmasına rağmen bazı durumlarda resüsitasyonunun imkansız olduğu kanıtlanmıştır.

Tüm lokal anestetik ilaçlar gibi bupivakain, ilacın kanda yüksek konsantrasyonlara ulaşmasıyla sonuçlanan lokal anestetik prosedürler için kullanılırsa, merkez sinir sisteminde ve kardiyovasküler sistemde akut toksisite etkilerine neden olabilir. Bu durum özellikle kasıtlı olmayan intravasküler uygulama ya da yüksek vasküler alanlara enjeksiyon durumunda söz konusudur. Bupivakainin yüksek sistemik konsantrasyonlarıyla bağlantılı olarak ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon, ani kardiyovasküler kollaps ve ölüm bildirilmiştir.
Lokal ya da genel anestezi uygulaması yapılacağı sırada uygun resüsitasyon ekipmanı hazır bulundurulmalıdır. Sorumlu klinisyen intravasküler enjeksiyonu önlemek için gerekli önlemleri almalıdır (bkz. 4.2).

Herhangi bir sinir blokajı yapılmadan önce resüsitasyon amaçlı intravenöz giriş sağlanmalıdır. Klinisyenler gerçekleştirilecek prosedür hakkında yeterli ve uygun eğitimi almış olmalı ve yan etkiler, sistemik toksisite ya da diğer komplikasyonların tanı ve tedavisini bilmelidir (bkz. 4.9 ve 4.8).

Majör periferik sinir blokları, sıklıkla büyük damarlara yakın olan yüksek vaskülariteye sahip alanlara büyük hacimlerde lokal anestetik uygulanmasını gerektirmektedir ve bu durumda intravasküler enjeksiyon ve/veya sistemik emilim riski artmaktadır. Bu durum yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabilir.

Doz aşımı ya da kazayla intravenöz enjeksiyon toksik reaksiyonların artmasına yol açabilir. Tekrarlanan dozlarda bupivakain hidroklorür enjeksiyonu, ilacın yavaş birikimine bağlı olarak her tekrarlanan dozun ardından kan düzeylerinde anlamlı artışlara neden olabilir. Tolerans hastanın durumuna göre değişmektedir.

Her ne kadar bölgesel anestezi sıklıkla ideal anestetik tekniği olsa da, bazı hastalarda tehlikeli yan etkilerin riskini azaltmak için özel dikkat gerekir:

- Yaşlılar ve genel durumu kötü olan hastalara fiziksel durumlarıyla orantılı olarak azaltılmış dozlar verilmelidir.
- Kısmi ya da tam kalp bloğu bulunan hastalar (lokal anestetiklerin miyokard iletimini baskılayabilme gerçeğine bağlı olarak)
- İlerlemiş karaciğer hastalığı ya da ağır böbrek disfonksiyonu olan hastalar
- Gebeliğin ileri evrelerinde olan hastalar
- Kardiyak etkiler additif olabileceği için sınıf III anti-aritmik ilaçlarla (örn. amiodaron) tedavi edilen hastalar yakın gözlem altında tutulmalı ve EKG takibi yapılmalıdır.

Ester-tipi lokal anestetik ilaçlara (prokain, tetrakain, benzokain, vs.) alerjik olan hastalar bupivakain gibi amid tipi ajanlara çapraz duyarlılık göstermemiştir.

Bazı lokal anestetik prosedürleri, kullanılan anestetik ilaçtan bağımsız olarak ciddi advers ilaç reaksiyonlarıyla ilişkili olabilir.

- Bu ilaçlar tarafından oluşturulan A-V iletimi uzamasıyla ilişkili fonksiyonel değişiklikleri kompanse etme özellikleri daha az olduğu için, kardiyovasküler fonksiyonu bozuk olan hastalarda lokal anestetikler epidural anestezide dikkatli kullanılmalıdır.
- Hipotansiyon varlığında merkezi nöral blokajın oluşturduğu fizyolojik etkiler daha belirgindir. Herhangi bir nedene bağlı olarak hipovolemi bulunan hastalarda epidural anestezi sırasında ani ve ağır hipotansiyon gelişebilir. Bu nedenle tedavi edilmemiş hipovolemi ya da anlamlı düzeyde bozuk venöz dönüş bulunan hastalarda epidural anesteziden kaçınılmalı ya da dikkatli kullanılmalıdır.
- Retrobulber enjeksiyonlar çok nadiren kraniyal subaraknoid boşluğa ulaşabilir ve geçici körlük, kardiyovasküler kollaps, apne, konvülsiyonlar vs.'ye neden olurlar.
- Lokal anestetiklerin retro- ve peribulbar enjeksiyonları düşük bir inatçı oküler kas disfonksiyonu riski taşımaktadır. Primer nedenler travma ve/veya kaslar ve/veya sinirler üzerinde lokal toksik etkileri içermektedir. Bu tür doku reaksiyonlarının ciddiyeti travmanın

derecesi, lokal anestetiğin konsantrasyonu ve dokunun lokal anestetiğe maruziyet süresiyle ilişkilidir. Bu nedenle, tüm lokal anestetiklerle olduğu gibi, lokal anestetiğin en düşük etkili konsantrasyonu ve dozu kullanılmalıdır.

- Vazokonstriktörler doku reaksiyonlarını şiddetlendirebilirler ve sadece endike olduğunda kullanılmalıdır.
- Retrobulber, dental ve stellat ganglion bloklarını içerecek şekilde baş ve boyuna enjekte edilen küçük dozlarda lokal anestetikler dikkatsizlikle yapılan intra-arteriyel enjeksiyon nedeniyle sistemik toksisite oluşturabilir.
- Paraservikal blok, obstetrikte kullanılan diğer sinir bloklarına kıyasla fetus üzerinde daha büyük advers etki oluşturabilir. Bupivakainin sistemik toksisitesi nedeniyle bupivakain paraservikal blok için kullanıldığında özel dikkat gösterilmelidir.
- Lokal anestetikleri post-operatif olarak intra-artiküler sürekli infüzyon halinde alan hastalarda kondrolizis şeklinde pazarlama sonrası bildirimler olmuştur. Bildirilen kondrolizis olgularının büyük bölümü omuz eklemini kapsamıştır. Çok sayıda nedensel faktör olması ve etki mekanizması açısından bilimsel literatürde tutarsızlık bulunması nedeniyle nedensellik belirlenememiştir. İntra-artiküler sürekli infüzyon BUVİCAİNE için onaylanmış bir endikasyon değildir.

Herhangi bir lokal anestetik ile epidural anestezi, beklenilmesi ve gerekli önlemlerin alınması gereken hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilir. Bu gibi etkilerin riski örn. bir vazopressör enjekte ederek azaltılabilir. Hipotansiyon, derhal intravenöz sempatomimetik ile tedavi edilmeli, gerektiğinde tekrar edilmelidir. Ağır hipotansiyon, masif asit, büyük abdominal tümörler ya da geç gebelik bulunan hastalarda kanama ya da dehidratasyon ya da aorto-kaval oklüzyona bağlı olarak hipovolemiden kaynaklanabilir. Kardiyak dekompansasyon bulunan hastalarda belirgin hipotansiyondan kaçınılmalıdır.

Herhangi bir nedene bağlı olarak hipovolemi bulunan hastalarda epidural anestezi sırasında ani ve ağır hipotansiyon gelişebilir.

Epidural anestezi interkostal paraliziye neden olabilir ve plevra efüzyonları bulunan hastalarda solunum sıkıntısı olabilir. Septisemi, postoperatif dönemde intraspinal apse oluşumu riskini arttırabilir.

Bupivakain intra-artiküler enjeksiyon olarak uygulandığında, eğer yakın zamanlı majör intra-artiküler travma şüphesi varsa ya da cerrahi prosedüre bağlı olarak eklem içinde yoğun hassas yüzeyler varsa, emilimi hızlandırabileceği ve yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabileceği için dikkatli olunması önerilir.

BUVİCAİNE her 20 ml'sinde 2.79 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
< 1 yaşındaki çocuklarda BUVİCAİNE'in güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Sadece sınırlı veriler mevcuttur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Sistemik toksik etkiler additif olduğu için bupivakain, yapısal olarak amid-tipi lokal anestetiklerle ilişkili başka lokal anestetikler ya da ajanlar (örn. lidokain ve meksiletin gibi bazı anti-aritmikler) almakta alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bupivakain ve sınıf III anti-aritmikler (örn. amiodaron) ile ilgili etkileşim çalışmaları mevcut değildir; fakat kullanımında dikkatli olunması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
BUVİCAİNE'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Eğer gebelik sırasında BUVİCAİNE uygulanırsa büyük dozlarla sıçanlarda yavru sağkalımında azalma ve tavşanlarda embriyolojik etki kanıtları saptanmıştır. Lokal anestetiklere bağlı olarak fetal bradikardi gibi fetal advers etkiler daha çok paraservikal blok anestezisinde görülmektedir. Bu tür etkiler anestetiğin fetusta yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına bağlı olabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle fetüsün kalp hızı yakından izlenmelidir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. BUVİCAİNE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
Avantajların risklerden daha fazla olduğu düşünülmedikçe erken gebelik döneminde verilmemesi gerekir.

Laktasyon dönemi
Bupivakain anne sütüne geçmektedir. Ancak, BUVİCAİNE'in terapötik dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. BUVİCAİNE emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Güvenlilik değerlendirmesine ilişkin herhangi bir klinik öncesi veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Doğrudan anestetik etkisinin ötesinde, açık MSS toksisitesi olmasa da lokal anestetiklerin mental fonksiyon ve koordinasyon üzerinde çok hafif etkileri olabilir ve geçici olarak hareket ve uyanıklığı bozabilirler. Bu ilacı kullanan hastaların araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Kazayla sub-araknoid enjeksiyon muhtemelen apne ve ağır hipotansiyon ile birlikte çok yüksek spinal anesteziye yol açabilir.
BUVİCAİNE'in advers reaksiyon profili diğer uzun etkili lokal anestetiklere benzerdir. İlacın kendisinin oluşturduğu advers reaksiyonları, sinir bloğunun fizyolojik etkilerinden (örn. kan basıncında azalma, bradikardi), iğne uygulamasının doğrudan (örn. sinir travması) ya da dolaylı (örn. epidural apse) olarak oluşturduğu olaylardan ayırt etmek zordur.
Nörolojik hasar nadirdir ancak bölgesel ve özellikle de epidural ve spinal anestezinin iyi bilinen bir sonucudur. Çeşitli nedenlere bağlı olabilir, örn. spinal kanal ya da spinal sinirlere doğrudan hasar, anterior spinal arter sendromu, irritan bir maddenin enjeksiyonu ya da steril olmayan bir çözeltinin enjeksiyonu. Bunlar lokalize parestezi ya da anestezi alanları, motor güçsüzlük, sfinkter kontrolü kaybı ve paraplejiye neden olabilirler. Nadiren kalıcıdırlar.

Klinik çalışmalarda ilişkili ürünlerle birlikte en azından muhtemelen BUVİCAİNE ile tedaviyle ilişkili olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar ve pazarlama sonrası deneyim vücut sistem organ sınıfı ve mutlak sıklığına göre aşağıda listelenmiştir.

Sıklık dereceleri şu terimler ile kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyonlar/şok

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Parestezi, baş dönmesi
Yaygın olmayan: Santral sinir sistemi toksisitesi semptomları (konvülsiyon, sirkumoral parestezi, dil uyuşması, hiperakuzi, görme rahatsızlığı, bilinç kaybı, tremor, sersemlik, kulak çınlaması, disartri, kas çekilmesi)
Seyrek: Nöropati, periferik sinir zedelenmesi, araknoidit, parezi, parapleji

Göz hastalıkları
Seyrek: Çift görme

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Bradikardi
Seyrek: Kardiyak arrest, kardiyak aritmi
Vasküler hastalıklar
Çok yaygın: Hipotansiyon
Yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Solunum depresyonu

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Kusma

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: İdrar retansiyon

Tekrarlanan enjeksiyonlar ya da uzun vadeli bupivakain infüzyonlarının ardından geri dönüşlü SGOT, SGPT, alkalin fosfataz ve bilirubin artışlarıyla birlikte hepatik disfonksiyon gözlenmiştir. Eğer bupivakain ile tedavi sırasında hepatik disfonksiyon belirtileri gözlenirse ilaç bırakılmalıdır.

Akut sistemik toksisite
Sistemik toksik reaksiyonlar, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem ile ilişkilidir. Bu tip reaksiyonlar lokal anesteziğin yanlışlıkla damar içine enjeksiyonu, doz aşımı, veya nadir olarak damar dokusu zengin bölgelerdeki hızlı absorbsiyonu gibi kanda yüksek konsantrasyonda bulunduğu durumlarda meydana gelir (Bkz. Bölüm 4.4). MSS reaksiyonları tüm amid lokal anestetiklerle benzer olurken, kardiyak reaksiyonlar hem kantitatif hem de kalitatif olarak ilaca daha fazla bağlıdır.

Merkezi sinir sistemi toksisitesi ağırlığı kademeli olarak artan semptomlar ve belirtilerle birlikte olan dereceli bir yanıttır. İlk semptomlar genellikle sersemlik, sirkumoral parestezi, dilde uyuşukluk, hiperakuzi, tinnitus ve görme bozukluklarıdır. Disartri, kas seğirmeleri ya da tremorlar daha ağırdır ve genel konvülsiyonların başlangıcının öncüsüdür. Bu belirtiler nörotik davranış ile karıştırılmamalıdır. Bilinç kaybı ve grand mal konvülsiyonlar takip edebilir ve bunlar birkaç saniye ile birkaç dakika arasında sürebilir. Artmış kas aktivitesine bağlı olarak konvülsiyonların ardından hipoksi ve hiperkarbi oluşur ve beraberinde solunum ile etkileşim ve fonksiyonel hava yollarında muhtemel kayıp bulunur. Ağır olgularda apne oluşabilir. Asidoz, hiperkalemi ve hipoksi artar ve lokal anestetiklerin toksik etkilerini uzatırlar.

İyileşme, santral sinir sisteminde lokal anestezik ilacın dağılması ve metabolize edilerek uzaklaştırılması ile gerçekleşir. Çok yüksek dozlar enjekte edilmediyse iyileşme hızlıdır.

Ağır olgularda kardiyovasküler sistem toksisitesi görülebilir ve genellikle öncesinde merkezi sinir sistemi toksisitesi belirtileri vardır. Ağır sedasyon altında olan ya da genel anestetik alan hastalarda öncü MSS semptomları bulunmayabilir. Lokal anestetiklerin yüksek sistemik konsantrasyonlarının bir sonucu olarak hipotansiyon, bradikardi, aritmi ve hatta kardiyak arrest oluşabilir, ancak nadir olgularda kardiyak arrest öncü MSS etkileri olmadan ortaya çıkmıştır.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklardaki advers ilaç reaksiyonları erişkinlerdekilere benzerdir, ancak çocuklarda, bloğun genel anestezi sırasında verildiği olgularda, lokal anestetik toksisitenin erken belirtilerini saptamak zor olabilir.

Tedavi:
Akut sistemik toksisite belirtileri görüldüğünde lokal anesteziğin uygulanmasına derhal son verilmelidir.

Sistemik toksisite bulunan bir hastanın tedavisi konvülsiyonların durdurulması ve eğer gerekiyorsa yardımlı ya da kontrollü ventilasyon (solunum) ile uygun oksijen ventilasyonunun sağlanmasından oluşur.

Konvülsiyonlar kontrol altına alındığında ve akciğerlerin uygun ventilasyonu sağlandığında genellikle başka tedavi gerekli olmaz.

Eğer kardiyovasküler depresyon oluşursa (hipotansiyon, bradikardi), intravenöz sıvılar, vazopressör, inotropik ajanlar ve/veya lipid emülsiyonlarıyla tedavi dikkate alınmalıdır. Çocuklara yaş ve ağırlıklarına uygun dozlar verilmelidir.

Eğer dolaşım arresti olursa derhal kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmalıdır. Optimal oksijen ve ventilasyon ve dolaşım desteği ve de asidoz tedavisi yaşamsal öneme sahiptir.

Bupivakaine bağlı kardiyak arrest elektrik defibrilasyona dirençli olabilir ve uzun süre enerjetik olarak resüsitasyona devam edilmelidir.

Epidural anestezi sırasında solunum felci ve hipotansiyona neden olan yüksek ya da toplam spinal blokaj açık bir hava yolu sağlanarak ve yardımlı ya da kontrollü ventilasyon ile oksijen verilerek tedavi edilmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Lokal anestetiklerin kazayla intravasküler olarak enjekte edilmesi hızla (saniyeler ya da birkaç dakika içinde) sistemik toksik reaksiyonlara neden olabilir. Doz aşımı durumunda, kandaki lokal anestetik konsantrasyonunun daha yavaş artması nedeniyle sistemik toksisite geç ortaya çıkar (enjeksiyondan 15-60 dakika sonra) (bkz. Bölüm 4.8.1 ve 4.8.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Lokal Anestezikler
ATC kodu: N01BB01

Etki mekanizması:
BUVİCAİNE, hem anestetik hem de analjezik etkilere sahip amid yapılı uzun etkili bir lokal anestetik olan bupivakain içerir. Yüksek dozlarda cerrahi anestezi oluştururken, daha düşük dozlarda daha az motor blok ile birlikte duyusal blok (analjezi) oluşturur.

Bupivakainin lokal anestetik etkisinin başlangıcı ve süresi doza ve uygulama yerine göre değişir.

Diğer lokal anestetikler gibi bupivakain de sinir liflerinin hücre membranından sodyum iyonlarının içe doğru hareketini önleyerek sinir liflerinde impuls yayılımının geri dönüşlü bir blokajını sağlar. Sinir membranının sodyum kanalları lokal anestetik molekülleri için bir reseptör olarak kabul edilir.

Lokal anestetikler diğer uyarılabilir membranlarda, örn. beyin ve miyokardiyumda benzer etkilere sahip olabilirler. Eğer aşırı miktarda ilaç sistemik dolaşıma geçerse, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem kaynaklı toksisite belirti ve semptomları ortaya çıkabilir.

Merkezi sinir sistemi toksisitesi daha düşük plazma konsantrasyonlarında oluştuğu için genellikle kardiyovasküler etkilerden önce merkezi sinir sistemi toksisitesi ortaya çıkar (Bkz. Bölüm 4.8.1). Lokal anestetiklerin kalp üzerindeki doğrudan etkileri iletimde yavaşlama, negatif inotropizm ve sonuçta kardiyak arrest şeklindedir.

Eşzamanlı sempatik blok miktarına göre değişecek şekilde epidural uygulamanın ardından dolaylı kardiyovasküler etkiler (hipotansiyon, bradikardi) oluşabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel Özellikler
Bupivakain hidroklorür iyi tanımlanmış bir aktif bileşiktir.
Bupivakain 8,2'lik bir pKa'ya sahiptir ve bölünme katsayısı 346'dır (25ºC n-oktanol/fosfat tampon pH 7.4). Metabolitler bupivakainden daha düşük bir farmakolojik aktiviteye sahiptirler.

Emilim:
Bupivakain epidural aralıktan sırasıyla 7 dakika ve 6 saatlik yarı ömürlerle tam ve bifazik emilim göstermektedir. Yavaş emilim bupivakain emiliminde hız-sınırlayıcıdır ve bu durum epidural uygulamanın ardından görünür yarılanma ömrünün neden intravenöz uygulamaya göre daha uzun olduğunu açıklamaktadır.

Dağılım:
Bupivakainin plazma konsantrasyonu doz, uygulama yolu ve enjeksiyon bölgesinin vaskülaritesine bağlıdır.

Sürekli epidural infüzyon sırasında toplam plazma konsantrasyonunda bir artış gözlenmiştir. Bu durum alfa 1-asit glikoproteindeki postoperatif artışla ilişkilidir. Bağlanmamış, yani farmakolojik olarak aktif konsantrasyon cerrahiden önce ve sonra benzerdir.

Bupivakain plasentaya geçer ve serbest bupivakain konsantrasyonu anne ve fetüste aynıdır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür ve bu durum fetüsteki toplam plazma konsantrasyonunun annedekine göre daha düşük olmasına neden olur.

Biyotransformasyon:
Bupivakain, baskın olarak 4-hidroksi-bupivakaine aromatik hidroksilasyon ve PPX'e (pipekolil xylidine) N-dealkilasyon ile olmak üzere karaciğerde yoğun biçimde metabolize olur ve bunların her ikisi de sitokrom P4503A4 tarafından yönetilir. 24 saat içinde bupivakainin yaklaşık %1'i idrarda değişmeden ve yaklaşık %5'i de PPX olarak atılır. Bupivakainin sürekli uygulanması sırasında ve uygulamadan sonra PPX ve 4-hidroksi-bupivakainin plazma konsantrasyonları ana ilaç ile karşılaştırıldığında düşüktür.

Eliminasyon:
IV uygulamanın ardından bupivakainin toplam plazma klirensi 0,58 l/dak, sabit durumda dağılım hacmi 73 L, terminal yarılanma ömrü 2,7 saat ve ara hepatik atılım oranı 0,38'dir. %96'lık bir plazma bağlanmasıyla esas olarak alfa-l-asit glikoproteine bağlanır. Bupivakainin klirensi hemen tamamen karaciğer metabolizmasına bağlıdır ve karaciğer fonksiyonuna kıyasla intrensek hepatik enzim fonksiyonundaki değişikliklere daha duyarlıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Doğrusal kinetik gösterir. Çocuklardaki farmakokinetik erişkinlere benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Güvenlilik değerlendirmesine ilişkin herhangi bir klinik öncesi veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Bupivakainin pH> 6.5' deki çözünürlüğü düşük olduğundan, alkali çözeltilerde çökelme meydana gelebilir.
Geçimlilik çalışmaları yapılmamışsa, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
36 ay
Çözelti koruyucu içermediğinden ambalaj açıldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
20 ml Tip 1 amber flakon, 20 mm kırmızı flip-off kapak, 20 mm kırmızı bromutil tıpa.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Enjeksiyonluk solüsyon, örneğin kanüller veya metal kısımlara sahip enjektörler gibi metallerde etki gösterecek şekilde saklanmamalıdır. Metal iyonları açığa çıkabilir ve bu durum enjeksiyon bölgesinde şişliğe yol açabilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
POLİFARMA İLAÇ SANAYİ VE TİC. A.Ş.
Vakıflar OSB Mahallesi,
Sanayi Caddesi, No:22/1
Ergene/TEKİRDAĞ
Tel : (0282) 675 14 04
Faks : (0282) 675 04 05

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2016/836

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 28.11.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 02.12.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ