

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SANERGY SPINAL 5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje bupivacaini hydrochloridum 5 mg.
Jedna ampulka (4 ml) obsahuje bupivacaini hydrochloridum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna ampulka (4 ml) obsahuje 12,59 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok, prakticky bez viditelných částic.
pH roztoku je 5,0-6,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Subarachnoidální anestezie v chirurgii.

Sanergy Spinal 5 mg/ml injekční roztok je indikován k chirurgickým výkonům na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu, které trvají 1,5-4 hodiny.
Tento léčivý přípravek je určen pro dospělé a děti všech věkových skupin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající starší než 12 let

Následující doporučení je třeba chápat jako návod pro použití u průměrného dospělého pacienta. Při rozhodování o potřebné dávce je třeba vzít v úvahu fyzický stav pacienta a jinou souběžnou léčbu. Má být použita nejnižší dávka anestetika potřebná k dosažení adekvátní hloubky anestezie. Doba trvání anestezie závisí na podané dávce. Může být obtížné předpovědět hloubku anestezie, zejména při použití izobarického injekčního roztoku.

Dávku je třeba snížit u starších pacientů a pacientek v pokročilém stadiu těhotenství (viz bod 4.4).

Následující tabulka 1 shrnuje doporučené dávkování pro navození účinné blokády u průměrného dospělého pacienta. Pokud jde o hloubku anestezie a dobu trvání účinku, existují značné interindividuální rozdíly.

Tabulka 1 Doporučené dávkování u dospělých

Indikace	Koncentrace	Objem	Dávka	Nástup účinku	Trvání účinku
	mg/ml	ml	mg	min	hod
Chirurgické výkony na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu	5,0	2-4	10-20	5-8	1,5-4

Pediatrická populace

Novorozenci, kojenci a děti do 40 kg

Jedním z rozdílů mezi malými dětmi a dospělými je relativně velký objem CSF (cerebrospinální tekutiny) u novorozenců a velmi malých dětí, a proto ve srovnání s dospělými je k dosažení stejné úrovně nervové blokády potřeba relativně vyšší dávka (vyjádřeno jako dávka/kg tělesné hmotnosti).

Procedury regionální anestezie u dětí má provádět kvalifikovaný lékař obeznámený s touto populací pacientů a technikami.

Dávky uvedené v tabulce 2 je třeba považovat jako doporučené pro použití u pediatrické populace. Existují individuální odchylky. Faktory ovlivňující jednotlivé nervové blokády jsou popsány v odborných učebnicích. Má být použita nejnižší dávka potřebná k dosažení adekvátní anestezie.

Tabulka 2 Doporučené dávky u novorozenců, kojenců a dětí

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (mg/kg)
<5	0,40-0,50
5 až 15	0,30-0,40
15 až 40	0,25-0,30

Způsob podání

Intratekální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na lokální anestetika amidového typu;
- akutní aktivní onemocnění centrální nervové soustavy, např. meningitida, tumory, poliomyelitida a kraniální krvácení;
- spinální stenóza a aktivní onemocnění (např. spondylitida, tuberkulóza, tumor) nebo nedávné trauma (např. fraktura) páteře;
- sepse;
- perniciózní anémie komplikovaná subakutní degenerací míchy;
- pyogenní infekce kůže v místě punkce nebo v nejbližším okolí;
- kardiogenní a hypovolemický šok;
- poruchy koagulace nebo probíhající antikoagulační léčba.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Subarachnoidální anestezii je možné provádět pouze na pracovištích s dostatečným personálním a materiálním vybavením, tj. na úplně vybavených operačních sálech, kde je k dispozici zařízení k resuscitaci a potřebná léčiva.

Podobně jako jiná anestetika může bupivakain vyvolat centrální a kardiovaskulární projevy akutní toxicity, pokud dojde v důsledku použité techniky k vzestupu plazmatických koncentrací anestetika. To je zvláště významné v případě náhodné intravaskulární aplikace nebo injekce do vysoce vaskularizovaných oblastí těla. V souvislosti s vysokými plazmatickými koncentracemi bupivakainu

byly hlášeny případy komorové arytmie, fibrilace komor, náhlého kardiovaskulárního kolapsu a úmrtí. Avšak není pravděpodobné, že v dávkovém rozmezí obvykle používaném pro subarachnoidální anestezii bude dosaženo vysokých plazmatických koncentrací.

Před aplikací lokálního anestetika do subarachnoidálního prostoru musí být zajištěn intravenózní přístup.

Lékař-anesteziolog zodpovědný za vedení anestezie musí postupovat tak, aby nedošlo k intravaskulární aplikaci přípravku, a musí být obeznámen s postupy diagnostiky a léčby projevů nežádoucích účinků, systémové toxicity a jiných komplikací. Pokud se objeví známky toxicity nebo totální spinální blokády, je nutné aplikaci přípravku ihned přerušit (viz body 4.8 a 4.9).

Ačkoli je regionální anestezie často považována za optimální anestetickou techniku, někteří pacienti vyžadují zvláštní pozornost, aby se snížilo riziko závažných nežádoucích účinků:

- starší pacienti a pacienti v celkově špatném zdravotním stavu;
- pacientky v pokročilém stádiu těhotenství;
- pacienti s částečnou nebo kompletní bloádou převodního systému, protože lokální anestetika mohou zpomalovat srdeční vedení;
- pacienti s pokročilým onemocněním jater nebo těžkou poruchou funkce ledvin;
- pacienti s hypovolemií, protože se během subarachnoidální anestezie může náhle vyvinout hypotenze bez ohledu na použité anestetikum. Hypotenze pozorovaná po intratekální aplikaci u dospělých je u dětí ve věku do 8 let vzácná.
- pacienti léčení antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) mají být pečlivě sledováni (včetně monitorování EKG), protože účinky bupivakainu na srdce mohou být aditivní (viz bod 4.5).

Spinální anestezie může vyvolat hypotenzi a bradykardii. Riziko těchto komplikací lze snížit injekčním podáním vazokostrikčních látek. Urgentně lze hypotenzi zvládnout intravenózním podáním sympatomimetik, a to i opakovaně, pokud je třeba.

Vzácnou, avšak závažnou komplikací spinální anestezie je vysoká nebo totální spinální blokáda, která má za následek útlum srdeční činnosti a dýchání. Kardiovaskulární deprese je způsobena extenzivní bloádou sympatiku vedoucí k významné hypotenzi a bradykardii a někdy až k srdeční zástavě. Respirační deprese je podporována bloádou nervů inervujících dýchací svaly, včetně bránice.

U starších pacientů a žen v pokročilém stádiu těhotenství existuje riziko vysoké či totální spinální blokády. U těchto pacientů je potřebné snížit dávku (viz bod 4.2).

Bez ohledu na použité lokální anestetikum je v průběhu subarachnoidální anestezie nutno počítat s možností rozvoje významné hypotenze.

Vzácným následkem subarachnoidální anestezie je neurologické poškození projevující se parestezií, anestézií, motorickou slabostí a paralýzou. Občas mají tato postižení trvalý charakter.

Neurologická postižení, např. roztroušená skleróza, hemiplegie, paraplegie a neuromuskulární poruchy nejsou subarachnoidální anestézií negativně ovlivněny, ale je třeba jim věnovat pozornost. Před rozhodnutím pro anestezii je třeba zvážit přínosy a rizika pro pacienta.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (12,59 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání bupivakainu a jiných lokálních anestetik nebo léčiv strukturálně podobných lokálním anestetikům amidového typu, např. některá antiarytmika – lidokain, mexiletin a tokainid – může vést k zesílení systémových toxických účinků, které jsou v tomto případě aditivní. Specifické interakční studie s bupivakainem a antiarytmiky třídy III, např. amiodaronem, nebyly provedeny, ale v tomto případě je potřebná zvýšená pozornost (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Je třeba poznamenat, že bupivakain byl podáván velkému počtu těhotných žen a ženám ve fertilním věku. Při podávání bupivakainu nebylo zaznamenáno žádné specifické poškození reprodukčních funkcí žen ve fertilním věku ani vývoj malformací u těhotných žen (viz bod 5.3). Dávka anestetika má být v pokročilých stádiích těhotenství snížena (viz bod 4.4).

Kojení

Bupivakain se do mateřského mléka vylučuje v malém množství a perorálně se špatně vstřebává, proto se u kojených dětí nežádoucí účinky neočekávají. Proto je po anestezii s bupivakainem možné kojit. Na základě nejnovějších údajů z literatury mohou matky dětí narozených v řádném termínu a starších dětí obecně pokračovat v kojení jakmile jsou vzhůru, jsou ve stabilizovaném stavu a bdělé. Je však třeba věnovat pozornost předčasně narozeným dětem a dětem s rizikem apnoe, hypotonie nebo hypotenze, které by mohly být citlivější na malá množství bupivakainu, a proto mají být pečlivě sledovány, zejména během prvních 24 hodin po aplikaci bupivakainu matce.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu bupivakain-hydrochloridu na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vedle přímého anestetického účinku mohou mít lokální anestetika velmi mírný vliv na duševní funkce a koordinaci pohybů a mohou dočasně zhoršit mobilitu a schopnost soustředění.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Profil nežádoucích účinků tohoto přípravku je podobný jako u dlouhodobě působících lokálních anestetik podávaných subarachnoidálně. Nežádoucí účinky vyvolané přípravkem je nesnadné odlišit od fyziologických projevů nervové blokády (např. snížení krevního tlaku, bradykardie, dočasná retence moči), nežádoucích účinků způsobených přímo (např. hematoma v míšním kanálu) nebo nepřímo (např. meningitida, epidurální absces) hypodermickou jehlou či nežádoucími účinky souvisejícími s únikem CSF (např. bolest hlavy po punkci dura mater).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 3 podle tříd orgánových systémů MedDRA a konvence frekvencí MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$).

Tabulka 3 Nežádoucí účinky

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Vzácné	Alergické reakce, anafylaktický šok
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Bolest hlavy
Méně časté	Parestezie, paréza, dysestezie
Vzácné	Paraplegie, paralýza, neuropatie, neinfekční arachnoiditida
<i>Srdeční poruchy</i>	
Velmi časté	Hypotenze, bradykardie
Vzácné	Srdeční zástava
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Vzácné	Respirační deprese
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	Nauzea
Časté	Zvracení

<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté	Svalová slabost, bolest zad
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Časté	Retence moči, močová inkontinence

Popis vybraných nežádoucích účinků

Akutní systémová toxicita

Při doporučeném použití přípravku je nepravděpodobné, že by došlo k dosažení toxických systémových koncentrací léčivé látky. Je-li však současně podáván s jinými lokálními anestetiky, toxické účinky jsou aditivní a mohou způsobit systémové toxické reakce.

Léčba akutní toxicity

Pokud se objeví známky akutní systémové toxicity nebo totální spinální blokády, je třeba ihned přerušit aplikaci anestetika a adekvátně léčit kardiiovaskulární a neurologické projevy toxicity (křeče, deprese CNS).

Pokud dojde k oběhové zástavě, zahajuje se okamžitě kardiopulmonální resuscitace podle platných doporučení. Zásadní význam zde hrají optimalizace ventilace, podpora cirkulace a léčba acidózy, protože hypoxie a acidóza zvyšují systémovou toxicitu lokálních anestetik.

Objeví-li se symptomy akutní systémové toxicity nebo totální subarachnoidální blokády, je třeba ihned přerušit další podávání lokálního anestetika a bezodkladně léčit příznaky toxicity CNS (křeče, útlum) zajištěním průchodnosti dýchacích cest, adekvátní ventilací a podáním antikonvulziv (např. thiopental 1-3 mg/kg, diazepam či midazolam i.v.). Podávání svalových relaxancií je možné až po navození dostatečné poruchy vědomí, přičemž možnost tracheální intubace a umělé plicní ventilace jsou předpokladem pro jejich použití.

Dojde-li k respirační zástavě, má se zahájit kardiopulmonální resuscitace podle platných doporučení. Zásadní význam při léčbě toxicity má optimalizace oxygenace a ventilace (aby se zabránilo hypoxii a/nebo hyperkapnií) a podpora oběhu, tj. úprava obsahu oběhového systému (nastolení euvolemie) a léčba acidózy, protože hypoxie a acidóza zvyšují systémovou toxicitu lokálních anestetik. Dojde-li k hypotenzi a/nebo bradykardii, je vhodná léčba podáváním intravenózních roztoků, vazopresorů a/nebo pozitivně inotropních látek. Dětem se mají podávat dávky odpovídající jejich věku a tělesné hmotnosti.

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětí jsou podobné těm u dospělých, avšak u dětí může být obtížné rozpoznat časné projevy toxicity, zejména v případech, kdy je nervová blokáda prováděna v průběhu sedace nebo celkové anestezie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při doporučeném použití přípravku je nepravděpodobné, že by došlo k dosažení toxických systémových koncentrací léčivé látky. Jsou-li však současně podávána jiná lokální anestetika, dochází k sumaci toxických účinků a mohou se objevit systémové toxické reakce (viz body 4.8.2 a 4.8.3).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lokální anestetika, amidy

ATC kód: N01BB01

Bupivakain je lokálním anestetikem amidového typu. Po subarachnoidálním podání má rychlý nástup účinku a středně dlouhý až dlouhodobý účinek. Doba účinku závisí na dávce.

Bupivakain, podobně jako jiná lokální anestetika, vyvolává reverzibilní blokádu propagace impulzů nervovým vláknem zabráněním influxu sodíkových iontů přes membránu nervového vlákna.

Tento přípravek je ve srovnání s CSF při 20 °C mírně hyperbarický a při 37 °C mírně hypobarický.

Z praktického hlediska lze přípravek pokládat za izobarický roztok a jeho distribuce je pouze minimálně ovlivněna polohou těla.

Roztoky bez obsahu glukosy (izobarické) vykazují méně reprodukovatelnou úroveň blokády, ale delší účinek ve srovnání s hyperbarickými roztoky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bupivakain má hodnotu disociační konstanty (pK_a) rovnu 8,2 a hodnotu rozdělovacího koeficientu (D) rovnu 346; 25 °C n-oktanol/fosfátový pufr pH 7,4. Aktivita metabolitů bupivakainu je nižší než aktivita bupivakainu.

Absorpce

Bupivakain vykazuje úplnou bifazickou absorpci ze subarachnoidálního prostoru s poločasem absorpce 50 minut, resp. 408 minut. Pomalejší fáze absorpce je limitujícím faktorem pro eliminaci bupivakainu.

Zdánlivý eliminační biologický poločas je delší než eliminační poločas po intravenózní aplikaci.

Plazmatické koncentrace po intratekální aplikaci jsou nízké ve srovnání s jinými postupy regionální anestezie, což je dáno nízkou dávkou potřebnou pro subarachnoidální anestezii. Obecně platí, že na každých 100 mg aplikovaného léčiva dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace o 0,4 mg/l.

Tudíž po podání 20 mg je plazmatická koncentrace asi 0,1 mg/l.

Biotransformace

Bupivakain má po intravenózním podání hodnotu celkové plazmatické clearance (Cl_p) 0,58 l/min, hodnotu distribučního objemu v ustáleném stavu (V_{dss}) 73 l, eliminační biologický poločas ($t_{1/2}$) 2,7 hodin a střední hepatální extrakční poměr (E_H) 0,38. Je z 96 % vázán na plazmatické proteiny, zejména na kyselý α -l-glykoprotein. Clearance bupivakainu je téměř úplně zprostředkována jaterním metabolismem a je závislá spíše na aktivitě jaterních enzymů než na průtoku krve játry.

Bupivakain snadno prochází placentární bariérou a brzy je dosaženo rovnovážné koncentrace volné frakce. Stupeň vazby na plazmatické proteiny je u plodu menší, což má za následek celkově nižší plazmatické koncentrace u plodu.

Bupivakain se vylučuje do mateřského mléka, nicméně toto množství nepředstavuje u kojených dětí žádné riziko.

Bupivakain je intenzivně metabolizován v játrech, především aromatickou hydroxylací na 4-hydroxybupivakain a N-dealkylací na pipekolylylidin (PPX). Obě reakce jsou zprostředkovány izoenzymy 3A4 cytochromu P450.

Eliminace

V průběhu 24 hodin se asi 1 % podané dávky bupivakainu vyloučí do moči v nezměněné formě a asi 5 % jako N-desalkylovaný metabolit PPX. Plazmatické koncentrace PPX a 4-hydroxybupivakainu v průběhu kontinuálního podávání jsou ve srovnání s bupivakainem nízké.

Pediatrická populace

Farmakokinetika bupivakainu u dětí je podobná té u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě farmakologických studií, studií akutní a chronické toxicity, reprodukční toxicity, studií mutagenního potenciálu a lokální toxicity nebyla odhalena žádná rizika pro člověka kromě farmakodynamických účinků, které je možné očekávat po podání vysokých dávek bupivakainu (např. symptomy centrální toxicity a kardiotoxicity).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Hydroxid sodný nebo koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Obecně se nedoporučuje kombinovat jiné látky s injekčními roztoky pro subarachnoidální anestezii.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

4 ml injekčního roztoku v ampulce z bezbarvého borosilikátového skla hydrolytické třídy I o objemu 5 ml, s linkou nebo bodem zlomu.

5 ampulek je uloženo v PVC vložce.

1 vložka je zabalena v kartonové krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok neobsahuje konzervační látky a je určen pouze k jednorázovému použití. Použijte okamžitě po otevření! Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte-

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel: +371 67083 205

Fax: +371 67083 505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

01/671/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 10. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 1. 2021