

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Marcaine spinal 5 mg/ml injekční roztok
Marcaine spinal heavy 5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 5,0 mg bupivakain-hydrochloridu, což odpovídá 5,28 mg monohydrátu bupivakain-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Marcaine spinal 5 mg/ml: čirý bezbarvý sterilní přibližně izobarický (vzhledem k cerebrospinální tekutině - CSF) vodný injekční roztok. Specifická hmotnost roztoku je 1004 kg/m³ při 20 °C (což odpovídá 1000 kg/m³ při 37 °C). Aktuální acidita roztoku je upravena na pH 5,0-6,5. Přípravek neobsahuje konzervační látky a je určen pro jednorázové použití.

Marcaine spinal heavy 5 mg/ml: čirý bezbarvý sterilní hyperbarický (vzhledem k cerebrospinální tekutině - CSF) vodný injekční roztok. Specifická hmotnost roztoku je 1026 kg/m³ při 20 °C (což odpovídá 1021 kg/m³ při 37 °C). Aktuální acidita roztoku je upravena na pH 4,0-6,0. Přípravek neobsahuje konzervační látky a je určen pro jednorázové použití.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Subarachnoidální anestezie v chirurgii a porodnictví.

Marcaine spinal je indikován k chirurgickým výkonům na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu, které trvají 1,5-4 hodiny.

Marcaine spinal heavy je indikován k chirurgickým a urologickým výkonům v dolní části břicha (včetně sectio caesarea) a k výkonům na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu, které trvají 1,5-3 hodiny. Viz též bod 4.2.

Přípravky Marcaine spinal a Marcaine spinal heavy jsou určeny pro dospělé a děti všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a děti od 12 let:

Následující doporučení je třeba chápat jako potřebná pro průměrného dospělého člověka. Při rozhodování o potřebné dávce je třeba vzít v úvahu fyzický stav pacienta a případně jinou současnou léčbu. Aplikována má být nejnižší dávka potřebná k dosažení adekvátní hloubky anestezie. Doba trvání anestezie závisí na podané dávce. Předpovědět výšku anestezie může být nesnadné, zvláště při použití isobarického injekčního roztoku.

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

V následující tabulce je uvedeno doporučené dávkování pro navození účinné blokády u průměrného dospělého pacienta. Pokud jde o výšku anestezie a dobu účinku, existují značné interindividuální rozdíly.

Tabulka 1 Doporučené dávkování

Indikace	Koncentrace přípravku [mg/ml]	Objem přípravku [ml]	Dávka [mg]	Nástup anestezie [min]	Trvání anestezie [h]
Marcaine spinal					
chirurgické výkony na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu	5,0	2-4	10-20	5-8	1,5-4
Marcaine spinal heavy					
chirurgické výkony urologické	5,0	1,5-3	7,5-15	5-8	2-3
chirurgické výkony v dolní části břicha (včetně sectio caesarea), na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu	5,0	2-4	10-20	5-8	1,5-3

Novorozenci, kojenci a děti do 40 kg:

Marcaine spinal i Marcaine spinal heavy lze podávat dětem. Jedním z rozdílů mezi malými dětmi a dospělými je relativně velký objem CSF u novorozenců a nejmenších dětí, a tak k vyvolání stejné úrovně nervové blokády je potřeba relativně vyšší dávka (vyjádřeno jako dávka/kg hmotnosti) ve srovnání s dospělými.

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

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

Tabulka 2 Doporučené dávky u novorozenců, kojenců a dětí

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na lokální anestetika amidového typu a ostatní složky přípravku.

Na zřeteli je třeba mít obecné kontraindikace vztahující se k subarachnoidální anestezii:

- akutní aktivní onemocnění centrální nervové soustavy, např. meningitida, tumory, poliomyelitida a lebeční krvácení
- spinální stenóza a aktivní onemocnění (např. spondylitida, tuberkulóza, tumor) nebo recentní trauma (např. fraktura) páteře
- sepsa
- perniciózní anémie komplikovaná subakutní degenerací míchy
- pyogenní infekce kůže v místě punkce a nejbližším okolí
- kardiogenní a hypovolemický šok
- poruchy koagulace nebo pokračující antikoagulační léčbu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Subarachnoidální anestezii je možné provádět pouze na pracovištích k tomu odborně a materiálně vybavených, tj. na úplně vybavených operačních sálech, kde je k dispozici zařízení pro resuscitaci a potřebná léčiva.

Podobně jako jiná lokální 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 při náhodné intravaskulární aplikaci nebo injekci do vysoce vaskularizovaných oblastí těla. Ve spojitosti s vysokými plazmatickými koncentracemi bupivakainu byly hlášeny případy komorových arytmií, fibrilací komor, náhlého kardiovaskulárního kolapsu a úmrtí. Není však pravděpodobné, že bude dosaženo vysokých plazmatických koncentrací léčiva v dávkovém rozmezí obvykle používaném pro subarachnoidální anestezii.

Před aplikací lokálního anestetika do subarachnoidálního prostoru musí být zajištěn žilní vstup.

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

Ačkoliv regionální anestezie často představuje optimální anestetickou techniku, u některých pacientů je potřebná zvýšená opatrnost, aby se snížilo riziko závažných nežádoucích účinků:

- starší pacienti a pacienti v celkově špatném zdravotním stavu
- pacientky v pokročilém stadiu těhotenství
- pacienti s částečnou či úplnou bloádou převodního systému srdečního, neboť lokální anestetika mohou zpomalovat srdeční vedení
- pacienti s pokročilou hepatální či těžkou renální insuficiencí
- pacienti s hypovolemií, neboť se během subarachnoidální anestezie může náhle vyvinout hypotenze bez ohledu na použité anestetikum. Hypotenze pozorovaná u dospělých po intratekální aplikaci je vzácná u dětí do 8 let
- pacienti léčení antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) mají být pečlivě sledováni (včetně monitorování EKG), neboť účinky bupivakainu mohou být aditivní (viz bod 4.5).

Spinální anestezie může vyvolat hypotenzi a bradykardii. Riziko těchto komplikací lze snížit např. injekčním podáním vazokonstrikčních 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 vyúsťující v útlum srdeční činnosti a dýchání. Kardiovaskulární deprese je způsobena extenzivní blokadou sympatiku vedoucí k významné hypotenzi a bradykardii a někdy až srdeční zástavě. Útlum dýchání je podporován blokadou nervů inervujících dýchací svaly včetně bránice.

Riziko vysoké či totální spinální blokády existuje u starších pacientů a v pokročilých stádiích těhotenství. 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, anestezií, motorickou slabostí a paralýzou. Občas mají tato postižení trvalý charakter.

Neurologická postižení, např. roztroušená skleróza, hemiplegie, paraplegie a neuromuskulární poruchy nejsou negativně ovlivněny subarachnoidální anestezií, ale je třeba jim věnovat pozornost. Předtím, než se rozhodneme pro anestezii, je třeba vážit mezi prospěchem a rizikem pro pacienta.

Přípravek Marcaine spinal a Marcaine spinal heavy obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 4 ml, 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 či léčiv strukturně podobných lokálním anestetikům amidového typu, např. některá antiarytmika – lidokain, mexiletin a tokainid, může vést k zesílení toxických účinků, které jsou v tomto případě aditivní. Specifické interakční studie s bupivakainem a antiarytmiky třídy III, např. amiodaron, nebyly provedeny, ale zvýšená opatrnost je v tomto případě namístě (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. Nebylo přitom zaznamenáno žádné specifické poškození reprodukčních funkcí žen ve fertilním věku ani vývoj malformací plodů u těhotných žen při podávání bupivakainu (viz bod 5.3). Dávka anestetika má být snížena v pokročilých stádiích těhotenství (viz bod 4.4).

Kojení

Bupivakain se vylučuje do mateřského mléka, ale toto množství je tak malé, že neohrožuje kojence.

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 negativně ovlivnit pohyblivost a schopnost soustředění.

4.8 Nežádoucí účinky

Všeobecné

Profil nežádoucích účinků přípravků Marcaine spinal a Marcaine spinal heavy je podobný jako u dlouhodobě působících lokálních anestetik podávaných subarachnoidálně. Nežádoucí účinky vyvolané samotným 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) zaváděním injekční jehly či nežádoucí účinky v souvislosti s vytékáním CSF (např. bolest hlavy po punkci dura mater).

Frekvence nežádoucích účinků jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a na úrovni preferenčních termínů. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle následujících kategorií četností: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 3 Nežádoucí účinky

Poruchy imunitního systému	Vzácné	Alergické reakce, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Parestezie, paréza, dysestezie
	Vzácné	Paraplegie, paralýza, neuropatie, arachnoiditida
Srdeční poruchy	Velmi časté	Hypotenze, bradykardie
	Vzácné	Srdeční zástava
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalová slabost, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Retence moči, inkontinence moči

Akutní systémová toxicita

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 adici toxických účinků a mohou se objevit systémové toxické reakce.

Léčba akutní systémové toxicity

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

Pokud dojde k zástavě oběhu, 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 známky akutní systémové toxicity nebo totální subarachnoidální blokády, je třeba ihned přerušit další podávání lokálního anestetika a bezodkladně léčit příznaky ze strany CNS (křeče, útlum) zajištěním průchodnosti dýchacích cest, dostatečné ventilace 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 intubace trachey a umělé plicní ventilace jsou podmínkou jejich použití.

Dojde-li k zástavě dechu, má se zahájit kardiopulmonální resuscitace podle platných doporučení. Zásadní význam při léčbě toxicity má optimalizace oxygenace a ventilace (zabránit hypoxii a/nebo hyperkapnií) a podpora oběhu, tj. úprava náplně 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 tekutin intravenózně, vazopresorů a/nebo pozitivně inotropních látek. Dávky u dětí mají odpovídat jejich věku a tělesné hmotnosti.

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětí jsou podobné jako u dospělých, avšak u dětí může být někdy obtížné rozpoznat časné známky toxicity anestetika, zejména v případech, kdy se provádí nervová blokáda 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 účinné 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 tím, že brání influxu sodíkových iontů přes membránu nervového vlákna.

Marcaine spinal je ve srovnání s CSF při 20 °C mírně hyperbarický a mírně hypobarický při 37 °C. Z praktického hlediska lze přípravek pokládat za isobarický roztok a jeho distribuce je pouze minimálně ovlivněna polohou těla.

Marcaine spinal heavy je hyperbarický a jeho počáteční distribuce v subarachnoidálním prostoru je ovlivněna polohou těla. Vzhledem k tomu, že podané dávky jsou nízké, má tato distribuce za následek snížení koncentrace anestetika a anestetický účinek se tak zkracuje.

Roztoky bez obsahu glukózy vykazují méně reprodukovatelnou výšku blokády, ale delší účinek ve srovnání s hyperbarickými roztoky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Bupivakain vykazuje úplnou absorpci bifázického charakteru 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 tak delší než po intravenózní aplikaci. Plazmatické koncentrace po intratekální aplikaci jsou nízké ve srovnání s jinými postupy regionální anestezie, což je dáno celkově 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. Při dávce 20 mg je plazmatická koncentrace asi 0,1 mg/l.

Biotransformace

Bupivakain má 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 h a střední hepatální extrakční poměr (E_H) 0,38 po intravenózním podání. V plazmě je z 96 % vázán, především na kyselý α -1-glykoprotein. Clearance bupivakainu je téměř úplně zprostředkována jaterním metabolismem a závislá spíše na aktivitě jaterních enzymů než na průtoku krve játry.

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

Bupivakain se vylučuje do mateřského mléka, nicméně toto množství nepředstavuje pro kojence žádné riziko.

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

Eliminace

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika u dětí je podobná jako u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě farmakologických studií, studií na akutní a chronickou toxicitu, reprodukční toxicitu, studií na mutagenitu a lokální toxicitu nebyla odhalena žádná rizika pro člověka kromě očekávaných farmakodynamických účinků po aplikaci vysokých dávek bupivakainu (např. projevy centrální a srdeční toxicity).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Marcaine spinal: chlorid sodný, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l a roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (k úpravě pH), voda pro injekci

Marcaine spinal heavy: monohydrát glukózy, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l a roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (k úpravě pH), voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla, tvarovaná vložka z plastické hmoty, krabička.

Obsah balení: 5 x 4 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Sterilní injekční roztoky je třeba spotřebovat ihned po otevření! Nespotřebovaný zbytek roztoku je nutné bezpečně zlikvidovat podle platných předpisů. Resterilizace přípravku Marcaine spinal se nedoporučuje. Marcaine spinal heavy obsahuje glukózu, která při autoklávování karamelizuje. Z tohoto důvodu nelze tento roztok resterilizovat.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Marcaine spinal: 01/200/85-A/C

Marcaine spinal heavy: 01/200/85-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 10. 1985

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 6. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 10. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách
Státní ústav pro kontrolu léčiv www.sukl.cz