

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Marcaine spinal 0,5 % heavy

5 mg/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 5,28 mg monohydrátu bupivakáinium-chloridu, čo zodpovedá 5 mg bupivakáinium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Marcaine spinal 0,5 % heavy je indikovaný na intratekálnu anestéziu pri chirurgických a gynekologických výkonoch. Liek je indikovaný pri operáciách v dolnej časti brušnej dutiny (vrátane cisárskeho rezu), urologických operáciách a chirurgických výkonoch na dolných končatinách vrátane operácie bedra trvajúcich 1,5 až 3 hodiny. Pozri tiež časť 4.2.

Marcaine spinal 0,5 % heavy injekčný roztok je určený pre dospelých a deti všetkých vekových kategórií.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

*Dospelí a deti staršie ako 12 rokov*

Dávkovanie uvedené nižšie (pozri tabuľku) sa má považovať za odporúčenú schému na použitie u priemerného dospelého jedinca. Pri určovaní dávky je potrebné brať do úvahy fyzický stav pacienta a súbežne podávané lieky. Je treba použiť najnižšiu dávku potrebnú na navodenie dostatočnej anestézie. Dĺžka anestézie sa mení s dávkou, kým segmentálne šírenie možno ťažko predpovedať, a to predovšetkým pri izobarických roztokoch.

U starších pacientov a u pacientok v pokročilom štádiu tehotenstva sa má dávka znížiť (pozri časť 4.4).

#### Odporúčané dávkovanie

Dávky uvedené v tabuľke 1 sú obvyklé dávky potrebné na vyvolanie účinnej blokády a majú sa považovať za odporúčané dávky pre priemerného dospelého človeka.

Čo sa týka šírenia a dĺžky trvania anestézie vyskytujú sa široké interindividuálne odchýlky.

### Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

Marcaine spinal 0,5 % heavy	Dávka		Nástup účinku (min)	Trvanie (hod)
	ml	mg		
Urologické operácie	1,5 – 3	7,5 – 15	5 – 8	2 – 3
Operácie v dolnej časti brušnej dutiny (vrátane cisárskeho rezu, cisársky rez: max. 2,5 ml (12,5 mg)) a operácie na dolných končatinách (vrátane operácií bedrového kĺbu).	2 – 4	10 – 20	5 – 8	1,5 – 3

*Novorodenci, dojčatá a deti do 40 kg*

Marcaine spinal 0,5 % heavy (5 mg/ml) sa môže používať u detí.

Dojčatá a novorodenci majú v porovnaní s dospelými relatívne veľký objem cerebrospinálneho likvoru, preto na dosiahnutie identickej úrovne blokády je potrebné aplikovať relatívne vyššie dávky v prepočte na kg hmotnosti ako u dospelých.

Postupy v pediatrickej regionálnej anestézii sa majú vykonávať kvalifikovanými lekármi, ktorí sú oboznámení s touto populáciou a technikami.

Dávky v tabuľke 2 sa majú považovať ako návod na použitie u detských pacientov. Individuálne zmeny sa vyskytujú. Štandardné postupy sa majú konzultovať kvôli faktorom ovplyvňujúcim techniku špecifickej blokády a pre individuálne požiadavky pacienta. Pre adekvátnu anestéziu sa má použiť najnižšia požadovaná dávka.

### Tabuľka 2: Dávka odporúčaná u novorodencov, dojčiat a detí

Telesná hmotnosť dieťaťa (kg)	Dávka (mg/kg)
< 5	0,40 – 0,50 mg/kg
5 – 15	0,30 – 0,40 mg/kg
15 – 40	0,25 – 0,30 mg/kg

#### Spôsob podávania

Marcaine spinal 0,5 % heavy je určený na intratekálnu anestéziu.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo, lokálne anestetiká amidového typu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Všeobecné kontraindikácie týkajúce sa intratekálnej anestézie je treba zvážiť v nasledovných prípadoch:

- Akútne aktívne ochorenia CNS, akými sú napr. meningitída, tumory, poliomyelitída a kraniálna hemorágia.
- Spinálna stenóza a aktívne ochorenie (napr. spondylitída, tuberkulóza, tumor), alebo nedávne poranenie chrbtice (napr. fraktúra).
- Septikémia.
- Perniciózna anémia kombinovaná so subakútnou degeneráciou miechy.
- Pyogénna infekcia kože v okolí miesta punkcie.
- Kardiogénny alebo hypovolemický šok.
- Poruchy hemokoagulácie alebo súbežná antikoagulačná liečba.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intratekálnu anestéziu môže vykonávať iba anesteziológ s dostatočnými vedomosťami a skúsenosťami, alebo sa môže vykonávať pod jeho dohľadom.

Ak sa bupivakaín použije na lokálnu anestéziu, ktorá vedie k vysokým koncentráciám liečiva v krvi, môže mať, takisto ako všetky lokálne anestetiká, akútne toxické účinky na CNS a kardiovaskulárny systém. Stáva sa to hlavne po neúmyselnom intravaskulárnom podaní alebo podaní do vysoko vaskularizovaných oblastí. V súvislosti s vysokými systémovými koncentraciami bupivakaínu sa zaznamenala ventrikulárna arytmia, ventrikulárna fibrilácia, náhly kardiovaskulárny kolaps a smrť. **Vysoké systémové koncentrácie sa však nepredpokladajú pri dávkach bežne podávaných na intratekálnu anestéziu.**

Regionálna alebo lokálna anestézia sa môže vykonávať iba v plne vybavenej operačnej sále, za prítomnosti kvalifikovaného personálu, kde sú okamžite k dispozícii všetky zariadenia a lieky potrebné na resuscitáciu. Pred začiatkom intratekálnej anestézie sa má zabezpečiť intravenózný prístup, napr. zaviesť i.v. infúziu. Anesteziológ musí zabezpečiť všetky potrebné opatrenia na zabránenie intravaskulárneho podania lieku a musí byť školený v podávaní tohto typu anestézie a dôkladne oboznámený s diagnostikovaním a liečbou nežiaducich účinkov, systémovej toxicity a iných komplikácií (pozri časti 4.8 a 4.9). Ak sa objavia príznaky akútnej systémovej toxicity alebo úplnej spinálnej blokády, je potrebné ihneď zastaviť podávanie lokálneho anestetika (pozri časť 4.9).

Hoci je regionálna anestézia často optimálnou anestetickou technikou, niektorí pacienti vyžadujú zvláštnu pozornosť za účelom zníženia rizika závažných nežiaducich účinkov:

- starší pacienti a pacienti v zlom celkovom stave,
- pacientky v pokročilom štádiu tehotenstva,
- pacienti s parciálnym alebo kompletným blokom vedenia srdcového vzruchu – na základe faktu, že lokálne anestetiká môžu spomaliť vedenie vzruchu v myokarde,
- pacienti s pokročilým ochorením pečene alebo ťažkou renálnou dysfunkciou.
- Počas intratekálnej anestézie sa u pacientov s hypovolémiou môže vyvinúť náhla a závažná hypotenzia bez ohľadu na použité lokálne anestetikum. Hypotenzia zvyčajne pozorovaná po intratekálnej anestézii u dospelých sa vyskytuje u detí do 8 rokov menej často.
- Pacienti súbežne liečení antiarytmikami III. triedy (napr. amiodarón) majú byť starostlivo sledovaní (treba zvážiť aj monitoring EKG), nakoľko účinky na srdce môžu byť aditívne. (Pozri časť 4.5).

Intratekálna anestézia môže viesť k hypotenzii a bradykardii. Riziko týchto účinkov sa dá znížiť napr. injekčnou aplikáciou vazopresora. Hypotenziu je treba liečiť bezodkladne intravenóznym podaním sympatomimetika, ktoré sa môže v prípade potreby zopakovať.

Zriedkavou, ale závažnou nežiaducou reakciou po spinálnej anestézii je veľká alebo úplná spinálna blokáda, ktorá môže mať za následok kardiovaskulárnu a respiračnú depresiu. Kardiovaskulárnu depresiu spôsobuje extenzívna blokáda sympatiku, ktorá môže mať za následok hlbokú hypotenziu a bradykardiu alebo dokonca zastavenie činnosti srdca. Respiračnú depresiu môže spôsobiť blokáda inervácie respiračného svalstva, vrátane bránice.

U starších pacientov a u pacientok v pokročilom štádiu tehotenstva je zvýšené riziko vzniku veľkej alebo úplnej spinálnej blokády. Preto je potrebné u týchto pacientov znížiť dávkovanie.

Následkom intratekálnej anestézie môže byť zriedkavo aj neurologické poškodenie, ktoré môže vyústiť do parestézie, anestézie, svalovej slabosti a paralýzy. Niekedy môžu byť tieto zmeny trvalé.

Nepredpokladá sa, že neurologické ochorenia, ako je *sclerosis multiplex*, hemiplégia, paraplégia a neuromuskulárne ochorenia by boli nepriaznivo ovplyvnené intratekálnou anestéziou. Vyžadujú si však zvýšenú pozornosť. Pred začiatkom terapie je potrebné zvážiť, či jej prínos preváži potenciálne riziko pre pacienta.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Bupivakaín sa má podávať opatrne pacientom užívajúcim iné lokálne anestetiká alebo lieky štruktúrne podobné lokálnym anestetikám amidového typu, napr. niektoré antiarytmiká, akými sú lidokaín, mexiletín a tokainid, pretože ich systémové toxické účinky sú aditívne. Špecifické interakčné štúdie s bupivakaínom a antiarytmikami III. triedy (napr. amiodarón) neboli vykonané, napriek tomu je však potrebná zvýšená opatrnosť (pozri tiež časť 4.4).

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Dá sa predpokladať, že bupivakaín bol podaný veľkému množstvu tehotných žien a žien v plodnom veku. Doteraz nebolo zaznamenané žiadne špecifické poškodenie reprodukčných funkcií, ako napr. zvýšený výskyt malformácií (pozri časť 5.2). Treba poznamenať, že u pacientok v pokročilom štádiu gravidity sa má dávka znížiť (pozri časť 4.4).

##### Dojčenie

Bupivakaín sa môže vylučovať do materského mlieka, avšak v takých malých množstvách, že vo všeobecnosti nie je riziko ohrozenia novorodenca.

##### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve na fertilitu (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Okrem priameho anestetického účinku majú lokálne anestetiká aj veľmi malý účinok na mentálne funkcie a koordináciu dokonca aj bez zjavnej CNS toxicity a môžu dočasne zhoršiť lokomóciu a ostražitosť.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### 4.8.1 Všeobecne

Profil nežiaducich účinkov lieku Marcaine spinal 0,5 % heavy je podobný ako u iných dlhodobo pôsobiacich lokálnych anestetík, ktoré sa aplikujú intratekálne. Nežiaduce účinky vyvolané liečivom sa ťažko rozlišujú od fyziologických účinkov nervovej blokády (napr. zníženie krvného tlaku, bradykardia, prechodná retencia moču), od priamych (napr. spinálny hematóm) alebo nepriamych účinkov (napr. meningitída, epidurálny absces) spôsobených punkciou ihly alebo od účinkov spojených s cerebrospinálnym presakovaním (napr. bolesť hlavy po durálnej punkcii).

##### **Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

Na klasifikáciu frekvencie nežiaducich účinkov sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	alergické reakcie, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy po durálnej punkcii
	menej časté	parestézia, paréza, dyzestézia
	zriedkavé	neúmyselná totálna spinálna blokáda, paraplégia, paralýza, neuropatia, arachnoiditída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté	hypotenzia, bradykardia
	zriedkavé	zastavenie činnosti srdca

<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea
	časté	vracanie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	svalová slabosť, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	retencia moču, inkontinencia moču

#### 4.8.2 Akútna systémová toxicita

Nepredpokladá sa, že by Marcaine spinal 0,5 % heavy aplikovaný podľa odporúčaní mohol dosiahnuť také vysoké hladiny v krvi, ktoré by viedli k systémovej toxicite. Avšak pri súbežnom podávaní iných lokálnych anestetík sa toxické účinky sčítavajú a môžu teda spôsobiť systémové toxické reakcie.

#### 4.8.3 Liečba akútnej systémovej toxicity

Ak sa objavia príznaky akútnej systémovej toxicity alebo totálnej spinálnej blokády, aplikácia lokálneho anestetika sa musí ihneď zastaviť a príznaky zo strany CNS (kŕče, útlm CNS) sa musia okamžite liečiť vhodnou podporou dýchania a podaním antikonvulzív.

V prípade výskytu zastavenia cirkulácie sa má okamžite začať s kardiopulmonálnou resuscitáciou. Optimálna oxygenácia, ventilácia a podpora cirkulácie, ako aj liečba acidózy sú životne dôležitými opatreniami.

V prípade výskytu kardiovaskulárnej depresie (hypotenzia, bradykardia) sa má zvážiť primeraná liečba intravenóznymi tekutinami, vazopresormi a/alebo liečivami s inotropným účinkom. Deťom sa majú podávať dávky zodpovedajúce ich veku a hmotnosti.

#### Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie u detí sú podobné tým u dospelých, avšak u detí môžu byť príznaky lokálnej toxicity anestetikom ťažko zistené v prípadoch, kde je blok podaný počas sedácie alebo v celkovej anestézii.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### 4.9 Predávkovanie

Nepredpokladá sa, že by Marcaine spinal 0,5 % heavy aplikovaný podľa odporúčaní mohol dosiahnuť také vysoké hladiny v krvi, ktoré by viedli k systémovej toxicite. Avšak pri súbežnom podávaní iných lokálnych anestetík sa toxické účinky sčítavajú a môžu teda spôsobiť systémové toxické reakcie. (Pozri tiež časti 4.8.2 a 4.8.3).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anestetiká, lokálne anestetiká, ATC kód: N01BB01.

Bupivakaín je lokálne anestetikum amidového typu. Po intratekálnej aplikácii dochádza k rýchlemu nástupu a stredne dlhému až dlho trvajúcemu účinku. Dĺžka trvania anestézie závisí od dávky.

Bupivakaín, podobne ako iné lokálne anestetiká, vyvoláva reverzibilnú blokádu šírenia nervového impulzu tým, že zabraňuje vstupu iónov sodíka cez nervovú membránu.

Marcaine spinal 0,5 % heavy je v porovnaní s cerebrospinálnym likvorom hyperbarický roztok. Jeho iníciaľne rozšírenie v intratekálnom priestore je ovplyvnené gravitáciou. V dôsledku nízkej dávky spôsobuje intratekálna distribúcia relatívne nízku koncentráciu a trvanie lokálnej anestézie je relatívne krátke.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bupivakaín má pKa 8,2 a rozdeľovací koeficient 346 (25 °C n-oktanol/fosfátový pufer pH 7,4). Metabolity majú nižšiu farmakologickú aktivitu ako bupivakaín.

Bupivakaín sa kompletne a bifázicky absorbuje zo subarachnoidálneho priestoru s polčasmi oboch fáz 50 minút a 408 minút. Pomalá absorpčná fáza je faktor limitujúci rýchlosť eliminácie bupivakaínu, čo vysvetľuje, prečo je polčas eliminácie dlhší po subarachnoidálnom ako po intravenóznom podaní. Koncentrácia bupivakaínu v plazme po intratekálnej blokáde je nízka v porovnaní s koncentraciami po iných lokálnych anestetických výkonoch z dôvodu relatívne nízkej dávky potrebnej na intratekálnu anestéziu. Zvýšenie maximálnej plazmatickej koncentrácie je približne 0,4 mg/l na každých injikovaných 100 mg roztoku. To znamená, že pri dávke 20 mg bude hladina v plazme rádovo 0,1 mg/l.

Po i.v. podaní je celkový plazmatický klírens bupivakaínu 0,58 l/min, distribučný objem v rovnovážnom stave 73 l, eliminačný polčas 2,7 h a stredný pomer hepatálnej extrakcie 0,38. Viaže sa predovšetkým na alfa-1 kyslý glykoproteín v plazme s plazmatickou väzbou 96 %. Klírens bupivakaínu je takmer výlučne výsledkom hepatálneho metabolizmu a je citlivejší na zmeny aktivity hepatálnych enzýmov ako na perfúziu pečene.

Bupivakaín ľahko prestupuje cez placentu a rýchlo dosahuje rovnovážny stav s hladinou voľného liečiva. Pretože stupeň väzby na plazmatické proteíny je u plodu nižší ako u matky, celková plazmatická koncentrácia bude nižšia u plodu.

Bupivakaín sa vylučuje do materského mlieka, ale v takom malom množstve, že nepredstavuje riziko pre dieťa.

Bupivakaín sa extenzívne metabolizuje v pečeni, prevažne mechanizmom aromatickej hydroxylácie na 4-hydroxy-bupivakaín a N-dealkyláciou na PPX, v oboch prípadoch prostredníctvom cytochrómu P4503A4. Približne 1 % bupivakaínu sa vylučuje močom v nezmenenej forme počas 24 hodín a približne 5 % ako PPX. Plazmatické koncentrácie PPX a 4-hydroxy-bupivakaínu počas a po kontinuálnom podaní bupivakaínu sú nízke v porovnaní s východiskovým liekom.

Farmakokinetika u detí je podobná farmakokinetike dospelých.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe konvenčných štúdií na zistenie farmakologickej bezpečnosti, akútnej a chronickej toxicity, reprodukčnej toxicity, mutagénneho potenciálu a lokálnej toxicity bupivakaínu sa nezistilo žiadne iné ohrozenie pre ľudí okrem tých, ktoré sa predpokladali pri vysokých dávkach bupivakaínu (napr. CNS príznaky a kardiotoxicita) na základe farmakologického účinku.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

glukóza, monohydrát

hydroxid sodný  
voda na injekcie

Relatívna hustota roztoku pri teplote 20 °C je 1,026 (1,021 pri teplote 37 °C).

## **6.2 Inkompatibility**

Roztoky na spinálnu anestéziu sa všeobecne neodporúča kombinovať s inými liekmi.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.  
Neuchovávajúte v mrazničke.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ampulky z bezfarebného skla typu I, tvarovaná vložka z plastu v papierovej škatuľke.

Balenie: 5 x 4 ml (5 mg/ml)

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pretože Marcaine spinal 0,5 % heavy neobsahuje konzervačné prísady, musí sa použiť okamžite po otvorení obalu. Všetky zvyšky roztoku sa majú znehodnotiť.

Re-sterilizácia lieku sa neodporúča.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

01/0200/85-CS

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. novembra 1985

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. februára 2007

## **10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU**

05/2023