

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Marcaine 0,5 %
5 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 5 mg bupivakaínium-chlorid, čo zodpovedá 4,44 mg bupivakaínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 3,15 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Chirurgická anestézia dospelých a detí starších ako 12 rokov.
- Akútna liečba bolesti dospelých, dojčiat a detí starších ako 1 rok.

Marcaine sa používa na predĺženie lokálnej anestézie pri perkutánnej infiltrácii, intraartikulárnej blokáde, periférnej nervovej blokáde a centrálnej nervovej blokáde (kaudálna alebo epidurálna). Marcaine sa tiež používa na uvoľnenie pôrodných bolestí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie sa mení a závisí od oblasti, ktorá sa má znecitlivieť, ďalej od vaskularity tkanív, počtu neuronálnych segmentov, ktoré sa majú blokovať, individuálnej tolerancie a techniky anestézie.

Podľa doterajších skúseností sa podáva jednorazová dávka do 150 mg bupivakaínium-chloridu. Následne sa môžu použiť dávky až do 50 mg každé 2 hodiny. Maximálna dávka 2 mg/kg sa nesmie prekročiť v žiadnom zo štvorhodinových intervalov.

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov

V nasledujúcej tabuľke je uvedený návod na dávkovanie pri najpoužívanejších technikách lokálnej anestézie u priemerného dospelého človeka. Údaje uvedené v tabuľke vyjadrujú predpokladané priemerné dávkovanie. Pokiaľ ide o faktory, ktoré je potrebné brať do úvahy vzhľadom na špecifické techniky blokád ako aj individuálne potreby pacientov, odkazujeme na príslušnú odbornú literatúru.

Pri dlhotrvajúcich blokádach, či sa už použije kontinuálna infúzia alebo lokálne anestetikum sa aplikuje opakovane ako bolus, je treba vziať do úvahy zvýšenie rizika dosiahnutia toxických plazmatických koncentrácií, resp. lokálneho poškodenia nervu.

Pri výpočte optimálnej dávky lokálneho anestetika sú veľmi dôležité klinické skúsenosti lekára a znalosť fyzického stavu pacienta. Majú sa použiť najnižšie dávky lokálneho anestetika potrebné na dosiahnutie adekvátnej anestézie. Vyskytujú sa individuálne rozdiely v nástupe účinku a dĺžke trvania anestézie.

Odporúčané dávkovanie u dospelých

	Koncentrácia mg/ml	Objem ml	Dávka mg	Začiatok účinku min	Trvanie účinku hod ^{g)}
CHIRURGICKÁ ANESTÉZIA					
Lumbálne epidurálne podanie^{a)} Operácia	5,0	15 – 30	75 – 150	15 – 30	2 – 3
	7,5	15 – 20	112,5 – 150	10 – 15	3 – 4
Lumbálne epidurálne podanie^{a)} Cisársky rez	5,0	15 – 30	75 – 150	15 – 30	2 – 3
Torakálne epidurálne podanie^{a)} Operácia	2,5	5 – 15	12,5 – 37,5	10 – 15	1,5 – 2
	5,0	5 – 10	25 – 50	10 – 15	2 – 3
Kaudálna epidurálna blokáda^{a)}	2,5	20 – 30	50 – 75	20 – 30	1 – 2
	5,0	20 – 30	100 – 150	15 – 30	2 – 3
Blokáda veľkých nervov^{b)} (napr. brachiálny, femorálny, ischiadický plexus)	5,0	10 – 35	50 – 175	15 – 30	4 – 8
Zvodová (okrsková) blokáda (napr. blokády menších nervov a infiltrácia)	2,5	< 60	< 150	1 – 3	3 – 4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1 – 10	3 – 8
	7,5	≤ 20	7,5 – 150	2 – 10	6 – 10
LIEČBA AKÚTNEJ BOLESTI					
Lumbálne epidurálne podanie Intermitentné podanie ^{c)} (napr. liečba pooperačnej bolesti)	2,5	6 – 15; minimálny interval 30 minút	15 – 37,5; minimálny interval 30 minút	2 – 5	1 – 2
Lumbálne epidurálne podanie Kontinuálna infúzia ^{d)}	1,25	10 – 15/h	12,5 – 18,8/h	-	-
	2,5	5-7,5/h	12,5 – 18,8/h	-	-
Lumbálne epidurálne podanie Kontinuálna infúzia, úľava bolesti ^{d)}	1,25	5 – 10/h	6,25 – 12,5/h	-	-
Torakálne epidurálne podanie Kontinuálna infúzia ^{d)}	1,25	5 – 10/h	6,3 – 12,5/h	-	-
	2,5	4 – 7,5/h	10 – 18,8/h	-	-
Intraartikulárna blokáda^{f)} (napr. po artroskopii kolena)	2,5	≤ 40	≤ 100 ^{e)}	5 – 10	2 – 4 h po vyplavení
Zvodová (okrsková) blokáda (napr. blokády menších nervov a infiltrácia)	2,5	≤ 60	≤ 150	1 – 3	3 – 4

a) Dávka vrátane testovacej dávky

b) Dávka pre blokády veľkých nervov sa má upraviť v súlade s miestom podania a zdravotným stavom pacienta. Blokády interskalenického a supraklavikulárneho brachiálneho plexu môžu byť

spojené s vyššou frekvenciou výskytu závažných nežiaducich účinkov, bez ohľadu na použité lokálne anestetikum, pozri tiež časť 4.4.

- c) Celková dávka ≤ 400 mg/24 hod.
- d) Toto riešenie sa často používa pri epidurálnom podaní v kombinácii s vhodným opiátom na zvládnutie bolesti. Celková dávka ≤ 400 mg/24 hod.
- e) Ak sa tomu istému pacientovi podáva bupivakaín aj pri iných lekárskejších postupoch, nesmie sa presiahnuť celková dávka 150 mg.
- f) Vyskytli sa post-marketingového údaje chondrolýzy u pacientov užívajúcich pooperačnú vnútroklbóvu kontinuálnu infúziu lokálnych anestetík. Marcaine nie je schválený pre túto indikáciu (pozri aj časť 4.4)
- g) Marcaine bez adrenalínu

Všeobecne platí, že na dosiahnutie chirurgickej anestézie (napr. epidurálne podanie) je potrebné podať vyššie koncentrácie a dávky lokálneho anestetika. Na menej intenzívnu blokádu (napr. analgézia v pôrodnictve) sa používajú nižšie koncentrácie. Objem podaného lokálneho anestetika ovplyvňuje rozsah rozšírenia lokálnej anestézie.

Pred začiatkom podania, ako aj v priebehu jeho aplikácie sa odporúča vykonať aspiráciu, aby sa predišlo náhodnému intravaskulárnemu podaniu. Hlavný podiel aplikovanej dávky sa má podávať pomaly, rýchlosťou 25 – 50 mg/min alebo frakcionovane, v stúpajúcich dávkach. Je potrebné starostlivo sledovať vitálne funkcie pacienta a udržiavať s ním trvalý slovný kontakt. Neúmyselná intravaskulárna aplikácia sa prejaví prechodným zrýchlením pulzovej frekvencie a náhodné intratekálne podanie sa prejaví príznakmi spinálnej blokády. Ak sa objavia toxické príznaky, podanie sa musí okamžite zastaviť (pozri časť 4.8.1).

Doterajšie skúsenosti nasvedčujú tomu, že dávku 400 mg podanú v priebehu 24 hodín, toleruje priemerný dospelý človek dobre.

Pediatrická populácia od 1 do 12 rokov

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

Dávky uvedené v tabuľke sa majú považovať za odporúčané dávky pre detských pacientov. Môžu sa vyskytnúť individuálne rozdiely. U detí s vyššou hmotnosťou je často potrebné dávku znížiť. Dávka má vychádzať z ideálnej telesnej hmotnosti. Pokiaľ ide o faktory, ktoré je potrebné brať do úvahy vzhľadom na špecifické techniky blokády ako aj individuálne potreby pacientov, odkazujeme na príslušnú odbornú literatúru.

Pre adekvátnu analgéziu sa má použiť najnižšia požadovaná dávka.

Odporúčané dávkovanie u detí vo veku 1 až 12 rokov

	Koncentrácia (mg/ml)	Objem (ml/kg)	Dávka (mg/kg)	Začiatok účinku (min)	Trvanie účinku (hod)
LIEČBA AKÚTNEJ BOLESTI (per- a pooperačnej)					
Kaudálne epidurálne podanie	2,5	0,6 – 0,8	1,5 – 2	20 – 30	2 – 6
Lumbálne epidurálne podanie	2,5	0,6 – 0,8	1,5 – 2	20 – 30	2 – 6
Torakálne epidurálne podanie ^b	2,5	0,6 – 0,8	1,5 – 2	20 – 30	2 – 6
Pole bloku (napr. menšie nervové bloky a infiltrácia)	2,5 5,0		0,5 – 2,0 0,5 – 2,0		
Periférne nervové bloky (napr. ilioinguinálny-iliohypogastrický)	2,5 5,0		0,5 – 2,0 ^a 0,5 – 2,0 ^a		

- a) Nástup a trvanie blokov periférnych nervov závisí od typu bloku a podanej dávky

- b) Torakálne epidurálne bloky sa musia podať inkrementálnou dávkou, kým sa dosiahne požadovaný stupeň anestézie.

Optimálna dávka pre deti sa vyráta podľa telesnej hmotnosti dieťaťa; maximálna odporučená dávka je 2 mg/kg.

Aby sa zabránilo intravaskulárnej injekcii, aspirácia sa má opakovať pred a počas podávania hlavnej dávky. Má sa aplikovať pomaly v stúpajúcich dávkach, najmä v oblasti lumbálnych a torakálnych epidurálnych trás, neustále a dôsledne sledovať životné funkcie pacienta.

Peritonzilárna infiltrácia sa vykonala u detí starších ako 2 roky s bupivakaínom 2,5 mg/ml pri dávke 7,5 – 12,5 mg *per tonsil*.

Ilioinguinálne-iliohypogastrické bloky sa vykonali u detí vo veku 1 rok alebo staršie s bupivakaínom 2,5 mg/ml v dávke 0,1 až 0,5 ml/kg ekvivalent 0,25 – 1,25 mg/kg. Deti vo veku 5 rokov alebo staršie dostali bupivakaín 5 mg/ml v dávke 1,25 – 2 mg/kg.

Pre penilné bloky sa použil bupivakaín 5 mg/ml pri všetkých dávkach 0,2 až 0,5 ml/kg ekvivalent 1 – 2,5 mg/kg.

Bezpečnosť a účinnosť Marcainu u detí vo veku < 1 rok neboli stanovené. K dispozícii sú iba obmedzené údaje.

Bezpečnosť a účinnosť intermitentnej epidurálnej bolusovej injekcie alebo kontinuálnej infúzie neboli stanovené. K dispozícii sú iba obmedzené údaje.

Spôsob podávania

Injekčný roztok sa podáva kontinuálnou infúziou alebo bolusovou injekciou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Hypersenzitivita na lokálne anestetiká amidového typu.

Intravenózna regionálna anestézia (Bierov blok), nakoľko neúmyselný únik bupivakaínu do cirkulácie môže vyvolať akútne systémové toxické reakcie.

Pôrodnický paracervikálny blok.

Epidurálna anestéza bez ohľadu na použité anestetikum má svoje vlastné kontraindikácie, ktoré zahŕňajú:

- aktívne ochorenie centrálného nervového systému, ako je meningitída, poliomyelitída, intrakraniálne krvácanie, subakútne kombinovaná degenerácia miechy z dôvodu pernicioznej anémie, cerebrálne tumory, otrava krvi (septikémia), nedávne zranenie chrbtice a spinálne tumory
- tuberkulózu miechy
- pyogénnu infekciu kože v mieste lumbálnej punkcie
- kardiogénny alebo hypovolemický šok
- koagulačné poruchy/ochorenia alebo prebiehajúcu antikoagulačnú liečbu

Roztoky bupivakaínium-chloridu sú kontraindikované pri injekčnom podaní do zapálených alebo infikovaných oblastí.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas podávania bupivakaínu na epidurálnu anestéziu alebo blokádu periférnych nervov boli hlásené prípady zastavenia činnosti srdca alebo úmrtia. V niektorých prípadoch bola resuscitácia ťažká alebo nemožná, hoci bola vykonaná správne.

Rovnako ako všetky lokálne anestetiká, aj bupivakaín môže mať akútne toxické účinky na centrálny nervový systém a kardiovaskulárny systém, ak sa používa na lokálnu anestéziu, ktorá má za následok vysoké koncentrácie lieku v krvi. Jedná sa predovšetkým o prípad neúmyselného intravaskulárneho podania alebo podania do vysoko vaskularizovaných oblastí. V súvislosti s vysokými systémovými koncentraciami bupivakaínu boli hlásené komorová arytmia, fibrilácia komôr, náhly kardiovaskulárny kolaps a úmrtie.

Postupy regionálnej anestézie sa môžu vykonávať iba na pracoviskách, ktoré sú na to personálne i materiálne vybavené. Prístroje na monitorovanie a lieky potrebné na resuscitáciu musia byť okamžite k dispozícii. U pacientov, ktorým sa vykonávajú veľké nervové blokády alebo ktorým sa podávajú vysoké dávky lokálneho anestetika sa musí zabezpečiť intravenózný prístup (najlepšie i.v. kanylou) ešte pred aplikáciou lokálneho anestetika. Lekári majú byť školení v príslušnej technike, ktorá sa bude aplikovať, ako aj v oblasti diagnostiky a liečby prejavov nežiaducich účinkov, systémovej toxicity lokálnych anestetik a iných komplikácií (pozri časť 4.8 a 4.9).

Blokády veľkých periférnych nervov môžu vyžadovať podanie veľkého objemu lokálneho anestetika do silne vaskularizovaných oblastí, často v blízkosti veľkých ciev, kde je zvýšené riziko intravaskulárneho podania a/alebo rýchlej systémovej absorpcie, čo môže viesť k vysokým plazmatickým koncentráciám.

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, pacienti s parciálnym alebo kompletným blokom vedenia srdcového vzruchu – na základe faktu, že lokálne anestetiká môžu spomaliť vedenie vzruchu v myokarde, pacienti s epilepsiou/zníženým prahom kŕčov, myasténiou gravis, pacienti s pokročilým ochorením pečene alebo ťažkou renálnou dysfunkciou, pacientky v pokročilom štádiu tehotenstva.

Pacienti súbežne liečení antiarytmikami III. triedy (napr. amiodarón) majú byť starostlivo sledovaní (aj monitoring EKG), nakoľko účinky na srdce môžu byť aditívne.

Niektoré postupy lokálnej anestézie môžu byť spojené so závažnými nežiaducimi účinkami, bez ohľadu na použité lokálne anestetikum.

Fyziologické účinky vyvolané centrálnou nervovou blokádu sú výraznejšie, ak je prítomná hypotenzia. Počas epidurálnej anestézy sa u pacientov s hypovolémiou z akejkoľvek príčiny môže rozvinúť náhla a závažná hypotenzia. U pacientov s neliečenou hypovolémiou alebo významne poškodeným venóznym obehom sa preto epidurálna anestéza má používať opatrne alebo sa jej treba vyhnúť.

Epidurálna anestézia bez ohľadu na typ použitého lokálneho anestetika môže spôsobiť hypotenziu a bradykardiu, s ktorými treba rátať a treba podniknúť vhodné opatrenia. Ak sa rozvinie hypotenzia, treba ju liečiť ihneď sympatomimetikami intravenózne a opakovať podľa potreby. U pacientov s masívnym ascitom, rozsiahlym abdominálnym tumorom alebo v neskoršej gravidite môže závažná hypotenzia kvôli hemoragii alebo dehydratácii alebo aortokaválnej oklúzii vyústiť do hypovolémie. U pacientov s dekompenzáciou srdca treba predísť výraznej hypotenzii.

Epidurálna anestéza môže vyvolať interkostálnu paralýzu a pacienti s pleurálnou efúziou môžu trpieť respiračnými ťažkosťami. V pooperačnom období môže septikémia zvýšiť riziko vzniku tvorby intraspínálneho abscesu.

Pri použití v ústach alebo hrdle môžu lokálne anestetiká zhoršiť prehĺtanie a zvýšiť riziko aspirácie. Pacientov, ktorým boli podané lokálne anestetiká pri zákrokoch, ako je laryngoskopia alebo tracheoskopia, treba upozorniť, aby nejedli a nepili aspoň 3 až 4 hodiny po anestézii.

Centrálne nervové blokády môžu vyvolať kardiovaskulárnu depresiu, najmä ak je prítomná hypovolémia. Epidurálna anestézia sa má u pacientov s poškodenou kardiovaskulárnou funkciou vykonávať veľmi opatrne.

Retrobulbárne injekcie môžu veľmi zriedkavo dosiahnuť až ku kraniálnemu subarachnoidálnemu priestoru lebky a vyvolať dočasnú slepotu, kardiovaskulárny kolaps, apnoe, kŕče a pod.

Retro- a peribulbárne injekcie lokálnych anestetík nesú so sebou malé riziko trvalého poškodenia funkcie okohybných svalov. Primárnymi príčinami sú trauma a/alebo lokálne toxický účinok na svaly a/alebo nervy. Závažnosť takýchto reakcií tkanív závisí od stupňa traumy, koncentrácie lokálneho anestetika a dĺžky trvania expozície tkaniva lokálnemu anestetiku. Z tohto dôvodu, tak ako pri aplikácii akéhokoľvek lokálneho anestetika, má sa vždy použiť najnižšia účinná koncentrácia a dávka lokálneho anestetika. Pridanie vazokonstrikčne pôsobiacich látok môže vystupňovať reakcie tkaniva, a preto sa tieto majú použiť iba v skutočne indikovaných prípadoch. Podanie do oblasti hlavy a krku môže byť neúmyselne vykonané intraarteriálne a môže vyvolať okamžité cerebrálne symptómy, dokonca už v nízkych dávkach.

Paracervikálny blok môže niekedy vyvolať bradykardiu alebo tachykardiu plodu, preto je nutné monitorovať pulzovú frekvenciu plodu.

Vyskytli sa post-marketingové údaje chondrolýzy u pacientov užívajúcich pooperačnú vnútroklbovú kontinuálnu infúziu lokálnych anestetík. Väčšina hlásených prípadov chondrolýzy sa týkala ramenného kĺbu. Príčinná súvislosť nebola stanovená vzhľadom na mnohé faktory, ktoré k tomu prispievajú a rozporuplnosť v odbornej literatúre týkajúcej sa mechanizmu pôsobenia. Vnútroklbová kontinuálna infúzia nie je v schválenej indikácii pre Marcaine.

Epidurálna 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.

Pri intraartikulárnom podaní bupivakaínu je potrebná opatrnosť v prípade podozrenia na čerstvú závažnú intraartikulárnu traumu alebo rozsiahle obnažené plochy, vytvorené v kĺbe pri chirurgickom zákroku, nakoľko môže dôjsť k urýchlenej absorpcii a následne zvýšeným plazmatickým koncentráciám.

Po opakovanom podaní injekcie alebo dlhodobom podávaní infúzií s bupivakaínom sa pozorovala porucha funkcie pečene s reverzibilným zvýšením hladiny alanínaminotransferázy (ALT), alkalickéj fosfatázy (ALP) a bilirubínu. Najmä pri dlhodobom používaní bola v malom počte hlásení z literatúry popísaná súvislosť medzi používaním bupivakaínu a vznikom poškodenia pečene spôsobeným liekmi (DILI). Kým patofyziológia týchto reakcií zostáva nejasná, okamžité prerušenie podávania bupivakaínu preukázalo rýchle klinické zlepšenie. Ak sú počas podávania bupivakaínu pozorované prejavy poruchy funkcie pečene, podávanie lieku sa má ukončiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Marcainu u detí vo veku < 1 rok sa nestanovili. K dispozícii sú iba obmedzené údaje.

Použitie bupivakaínu pre intraartikulárny blok u detí vo veku 1 až 12 rokov sa nedokumentovalo.

Použitie bupivakaínu pre hlavné blokácie nervov u detí vo veku 1 až 12 rokov sa nedokumentovalo.

Pri epidurálnej anestézii detí sa majú podávať inkrementálne dávky úmerné ich veku a hmotnosti a to obzvlášť pri epidurálnej anestézii v torakálnej oblasti, ktoré môžu vyústiť do závažnej hypotenzie a respiračnej nedostatočnosti.

Tento liek obsahuje 62,94 mg sodíka v liekovke (20 ml), čo zodpovedá 3,15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bupivakaín sa má podávať opatrne pacientom, ktorým sa aplikujú iné lokálne anestetiká alebo liečivá štrukturálne podobné lokálnym anestetikám amidového typu, napr. niektoré antiarytmiká (lidokaín, mexiletín a tokainid), nakoľko systémové toxické účinky bupivakaínu a týchto látok sú aditívne. Špecifické interakčné štúdie s bupivakaínom a antiarytmikami III. triedy (napr. amiodarón) neboli vykonané, pri ich súbežnom podávaní je však potrebná zvýšená pozornosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne alebo existujú len obmedzené údaje (menej ako 300 výsledkov od tehotných žien) o používaní bupivakaínu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Dosiaľ nebolo zaznamenané žiadne špecifické poškodenie reprodukčných funkcií, napr. zvýšený výskyt malformácií. Bupivakaín sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Nežiaduce účinky lokálnych anestetik na plod (napr. bradykardia) sa pravdepodobne najviac prejavujú po paracervikálnej anestézii. Tieto účinky môžu vzniknúť ako následok vysokých koncentrácií anestetika, ktoré sa dostávajú do plodu. (pozri časť 4.3)

Dojčenie

Podobne ako iné lokálne anestetiká aj bupivakaín sa môže vylučovať do materského mlieka, avšak v takých malých množstvách, že prakticky nevznikne riziko ohrozenia novorodenca.

Je však potrebné venovať pozornosť predčasne narodeným deťom a deťom s rizikom apnoe, hypotónie a hypotenzie, ktoré by mohli byť citlivejšie na malé množstvo bupivakaínu, a preto je potrebné ich starostlivo sledovať, najmä počas prvých 24 hodín po aplikácii bupivakaínu matke.

Fertilita

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa pozorovalo skrátené prežívanie mláďat potkanov a u králikov sa pozorovala embryoletalita pri dávkach bupivakaínu, ktoré boli päť- alebo deväťnásobkom maximálnej odporúčanej dennej dávky u ľudí. Štúdie bupivakaínu na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí je z veľkej miery neznáme. Z toho dôvodu sa použitie bupivakaínu odporúča len vtedy, ak prínos liečby je vyšší ako možné riziká liečby u pacientov s fertilným potenciálom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Okrem priameho anestetického účinku môžu lokálne anestetiká veľmi mierne ovplyvňovať mentálne funkcie a koordináciu dokonca aj pri chýbaní zjavného účinku na toxicitu CNS a môžu dočasne zhoršovať lokomóciu a pozornosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecne

Profil nežiaducich účinkov Marcainu je podobný ako u iných lokálnych anestetik s dlho trvajúcim účinkom. Nežiaduce účinky vyvolané liekom samotným sa dajú ťažko rozoznať od fyziologických účinkov nervovej blokády (napr. pokles krvného tlaku, bradykardia) a udalostí vyvolaných priamo (napr. nervová trauma) či nepriamo (napr. epidurálny absces) vpichom ihlou. Neurologické poškodenie je zriedkavým, ale dobre diagnostikovateľným následkom regionálnej, predovšetkým epidurálnej a spinálnej anestézie.

Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Poruchy ciev	hypotenzia
	Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Poruchy nervového systému	parestézie, závrat
	Poruchy srdca a srdcovej činnosti	bradykardia
	Poruchy ciev	hypertenzia
	Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie
	Poruchy obličiek a močových ciest	retencia moču
Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Poruchy nervového systému	znaky a príznaky toxicity CNS (kŕče, parestézie okolo úst, znížená citlivosť jazyka, zvýšená citlivosť sluchu, poruchy zraku, strata vedomia, tras, závrat, hučanie v ušiach, dyzartria)
Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Poruchy imunitného systému	alergické reakcie, anafylaktická reakcia/šok
	Poruchy nervového systému	neuropatia, poškodenie periférneho nervu, arachnoiditída, paréza a paraplégia
	Poruchy oka	diplopia
	Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zastavenie činnosti srdca, srdcové arytmie
	Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	útlm dýchania
Neznáme (z dostupných údajov)	Poruchy pečene a žlčových ciest	poškodenie pečene spôsobené liekmi

Neurologické poškodenie je zriedkavým, ale dobre diagnostikovateľným následkom regionálnej a predovšetkým epidurálnej a spinálnej anestézie. Môže k nemu dôjsť z viacerých príčin, napr. priamym poranením miechy alebo miechových nervov, následkom syndrómu prednej spinálnej artérie, injekciou dráždivej látky alebo nesterilného roztoku. Tieto môžu vyústiť do lokalizovaných oblastí parestézie alebo anestézie, motorickej slabosti, straty kontroly nad sfinkterom a paraplégie. Zriedkavo môžu byť trvalé.

Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie u detí sú podobné tým u dospelých, u detí môže byť obtiažne rozpoznať včasné príznaky toxicity lokálneho anestetika v prípadoch, keď sa robí blokáda počas celkovej anestézie.

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

Náhodné intravaskulárne podanie lokálneho anestetika môže vyvolať okamžité (v priebehu niekoľkých sekúnd až minút) systémové toxické reakcie. V prípade predávkovania sa systémová toxicita objaví neskôr (15 – 60 minút po podaní), z dôvodu pomalšieho nárastu koncentrácie lokálneho anestetika v krvi. (pozri časti 4.8.1 a 4.8.2).

Akútna systémová toxicita

Systémové toxické reakcie postihujú hlavne CNS a kardiovaskulárny systém. Tieto reakcie sú vyvolané vysokou koncentráciou lokálneho anestetika v krvi, ku ktorej môže dôjsť pri náhodnej intravaskulárnej aplikácii, predávkovaní alebo výnimočne rýchlej absorpcii z intenzívne vaskularizovaných oblastí (pozri časť 4.4). Reakcie CNS sú podobné u všetkých lokálnych anestetík

amidového typu; reakcie kardiovaskulárneho systému sú väčšmi závislé od lieku a to z hľadiska kvantitatívneho i kvalitatívneho.

Centrálny nervový systém

Toxické účinky na CNS sa prejavujú ako symptómy so zvyšujúcim sa stupňom závažnosti. Prvými príznakmi sú zvyčajne parestézie v okolí úst, znížená citlivosť jazyka, závrat, hyperakúzia, tinitus a poruchy zraku. Dyzartria, trhanie vo svaloch alebo svalový tras sa objavujú pri vážnejšej intoxikácii a predchádzajú nástupu celkových kŕčov. Tieto príznaky sa nesmú zamieňať za neurotické správanie. Bezvedomie a záchvat "grand mal" môže trvať niekoľko sekúnd až minút. Následkom kŕčov, zvýšenej svalovej aktivity a zhoršenej ventilácie rýchlo dochádza k rozvoju hypoxie a k hyperkapnii. V ťažkých prípadoch môže vzniknúť apnoe. Acidóza, hyperkaliémia, hypokaliémia a hypoxia prehlbujú a predlžujú toxický účinok lokálnych anestetík.

Odznievanie intoxikácie nastáva v dôsledku redistribúcie lokálneho anestetika z CNS, jeho následnej metabolizácie a vylučovania. Ak nebolo podané veľké množstvo anestetika, zotavenie je rýchle.

Kardiovaskulárny systém

V ťažkých prípadoch dochádza k prejavom toxického pôsobenia na kardiovaskulárny systém. Príznaky kardiovaskulárnej toxicity zvyčajne nasledujú až po prejavoch toxicity na CNS. U pacientov, užívajúcich silné sedatíva alebo u pacientov, ktorým sa podávajú celkové anestetiká, môžu prodromálne príznaky CNS chýbať. Následkom vysokých systémových koncentrácií lokálneho anestetika môže dôjsť k hypotenzii, bradykardii, arytmiám, prípadne k zastaveniu činnosti srdca. V zriedkavých prípadoch sa zastavenie činnosti srdca vyskytlo bez prodromálnych príznakov CNS.

Liečba akútnej toxicity

Ak sa objavia príznaky akútnej systémovej toxicity, 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 kardiovaskulárnej depresie (hypotenzia, bradykardia) sa má zvážiť primeraná liečba intravenóznymi tekutinami, vazopresormi, liečivami s inotropným účinkom a/alebo lipidovou emulziou. Deťom sa majú podávať dávky zodpovedajúce ich veku a hmotnosti.

Ak dôjde k zastaveniu cirkulácie, okamžite sa má začať s kardiopulmonálnou resuscitáciou. Optimálna oxygenácia, ventilácia a podpora cirkulácie, ako aj liečba acidózy sú životne dôležitými opatreniami.

Úspešné zvládnutie prípadného zastavenia činnosti srdca si môže vyžadovať prolongované resuscitačné úsilie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Bupivakaín je dlhodobopôsobiace lokálne anestetikum amidového typu s anestetickým aj analgetickým účinkom. Vo vysokých dávkach vyvoláva chirurgickú anestéziu, kým v nižších dávkach vyvoláva senzorickú blokádu (analgézia) s menej výraznou motorickou blokadou.

Začiatok a dĺžka lokálno-anestetického účinku bupivakaínu závisí od dávky a miesta podania.

Bupivakaín, podobne ako iné lokálne anestetiká, vyvoláva reverzibilnú blokádu šírenia sa nervového impulzu nervovými vláknami tým, že zabraňuje vstupu iónov sodíka cez bunkovú membránu

nervových vlákien. Sodíkové kanály membrán nervových buniek sa považujú za receptory pre molekuly lokálneho anestetika.

Lokálne anestetiká môžu mať podobné účinky aj na iné excitabilné membrány, napr. v mozgu a v myokarde. Ak sa do cirkulácie dostane veľké množstvo týchto látok, môžu sa objaviť prejavy toxicity-zo strany CNS a kardiovaskulárneho systému.

Toxické pôsobenie na CNS sa obyčajne prejaví skôr ako toxické pôsobenie na kardiovaskulárny systém, nakoľko k nemu dochádza pri nižších plazmatických koncentráciách. Medzi priame účinky lokálnych anestetík na srdce patrí negatívne dromotropný a negatívne inotropný efekt až zastavenie činnosti srdca.

Po epidurálnej aplikácii – v závislosti od rozsahu sprievodnej sympatickej blokády - sa môžu prejavíť nepriame účinky na kardiovaskulárny systém (hypotenzia, bradykardia).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bupivakaín má pKa 8,2 a rozdeľovací koeficient 346 (25°C n-oktanol/fosfátový pufer pH 7,4). Metabolity sú farmakologicky menej aktívne ako bupivakaín.

Plazmatická koncentrácia bupivakaínu závisí od podanej dávky, cesty podania a vaskularizácie v mieste aplikácie.

Absorpcia

Bupivakaín vykazuje úplnú absorpciu bifázického charakteru z epidurálneho priestoru s polčasmi absorpcie 7 min, resp. 6 hodín. Pomalá absorpcia je limitujúcim faktorom eliminácie bupivakaínu, čo vysvetľuje pomalšiu elimináciu bupivakaínu po epidurálnom v porovnaní s intravenóznym podaním.

Distribúcia

Celkový plazmatický klírens bupivakaínu je 0,58 l/min, distribučný objem v ustálenom stave 73 l, terminálny polčas 2,7 h a pomer strednej hepatálnej extrakcie 0,38 po i.v. podaní. Bupivakaín sa v plazme viaže prevažne na kyslý glykoproteín alfa₁ (96 %). Klírens bupivakaínu je takmer výhradne dôsledkom hepatálneho metabolizmu a je citlivejší na zmeny v samotnej funkcii hepatálnych enzýmov v porovnaní s perfúziou pečene.

U detí je farmakokinetika bupivakaínu podobná ako u dospelých.

Zvýšenie celkovej plazmatickej koncentrácie bolo pozorované počas kontinuálnej epidurálnej infúzie. Súvisí to s pooperačným zvýšením kyslého glykoproteínu alfa₁. Koncentrácia voľného, t.j. farmakologicky aktívneho liečiva je pred a po operácii podobná. Bupivakaín ľahko prestupuje cez placentu a rýchlo dosahuje rovnovážny stav s hladinou voľného liečiva. Stupeň väzby na plazmatické proteíny je u plodu nižší ako u matky, čo má za následok zníženie celkovej plazmatickej koncentrácie u plodu.

Biotransformácia

Bupivakaín sa extenzívne metabolizuje v pečeni, predovšetkým aromatickou hydroxyláciou na 4-hydroxybupivakaín a N-dealkyláciou na 2,6-pipekolylylidín (PPX), pričom obe reakcie sú sprostredkované cytochrómom P4503A4.

Eliminácia

Približne 1 % bupivakaínu sa vylučuje močom v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín a asi 5 % sa vylúči vo forme PPX. Plazmatické koncentrácie PPX a 4-hydroxybupivakaínu počas a po kontinuálnom podaní bupivakaínu sú v porovnaní s materskou látkou nízke.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe predklinických štúdií s bupivakaínom zameraných na bezpečnostnú farmakológiu, jednorazovú a opakovanú toxicitu, reprodukčnú toxicitu, mutagénny potenciál a lokálnu toxicitu bupivakaínu, neboli zistené žiadne riziká podávania lieku u ľudí, odlišné od tých, ktoré sa dajú očakávať na základe farmakodynamického účinku vysokých dávok bupivakaínu (napr. CNS príznaky a kardiotoxicita).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydroxid sodný
voda na injekcie

Marcaine 0,5 % je izotonický injekčný roztok.

6.2 Inkompatibility

Rozpustnosť bupivakaínu je pri hodnotách pH > 6,5 obmedzená, čo je treba vziať do úvahy, ak sa do roztoku bupivakaínu pridávajú alkalické roztoky (napr. uhličitan), nakoľko môže dôjsť k precipitácii.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla, gumová zátka, hliníkový uzáver s plastovým vrchnákom v papierovej škatuľke.

Obsah balenia: 5 x 20 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok neobsahuje žiadne konzervačné prísady, preto sa má použiť ihneď po otvorení injekčnej liekovky.

Nespotrebovaný zvyšok roztoku sa má zlikvidovať.

Re-sterilizácia Marcainu sa neodporúča.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

01/0547/12-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. decembra 1995
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. februára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023