

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

- 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**  
MARCAINE spinal 0,5%  
MARCAINE spinal 0,5% heavy  
Injekční roztok
- 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**  
Bupivacaini hydrochloridum monohydricum 5,28 mg (odp. bupivacaini hydrochloridum 5,0 mg) v 1 ml injekčního roztoku.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.
- 3. LÉKOVÁ FORMA**  
Injekční roztok.  
MARCAINE spinal 0,5%: čirý, bezbarvý, sterilní, přibližně izobarický (vzhledem k cerebrospinalní tekutině - CSF) vodný injekční roztok. Specifická hmotnost roztoku je 1004 kg/m<sup>3</sup> při 20°C (což odpovídá 1000 kg/m<sup>3</sup> 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 0,5% heavy: čirý, bezbarvý, sterilní, hyperbarický (vzhledem k cerebrospinalní tekutině - CSF) vodný injekční roztok. Specifická hmotnost roztoku je 1026 kg/m<sup>3</sup> při 20°C (což odpovídá 1021 kg/m<sup>3</sup> 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 0,5% je indikován k chirurgickým výkonům na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu, které trvají 1,5-4 hodiny.  
MARCAINE spinal 0,5% 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.
  - 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 by měla 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 stádiu těhotenství (viz 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.

Indikace	Koncentrace přípravku [mg/ml]	Objem přípravku [ml]	Dávka [mg]	Nástup anestezie [min]	Trvání anestezie [h]
MARCAINE spinal 0,5%					
chirurgické výkony na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu	5,0	2-4	10-20	5-8	1,5-4
MARCAINE spinal 0,5% 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

Děti do 40 kg:

MARCAINE spinal 0,5% i MARCAINE spinal 0,5 % 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.

- děti do 5 kg: 0,40-0,50 mg/kg tělesné hmotnosti;
- děti od 5 do 15 kg: 0,30-0,40 mg/kg tělesné hmotnosti;
- děti 15-40 kg: 0,25-0,30 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### 4.3 Kontraindikace

Známa přecitlivělost 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.

Sepse. Perniciózní anémie komplikovaná subakutní degenerací míchy. Pyogenní infekce kůže v místě punkce a nejbližším okolí. Kardiogenní a hypovolemický šok.

Poruchy koagulace nebo pokračující antikoagulační léčba.

#### 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 smrti. 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 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 blokádou převodního systému srdečního, neboť lokální anestetika mohou zpomalovat srdeční vedení
- pacienti s pokročilou hepatální či těžkou renální insuficiencí
- pacienti s hypovolémií, neboť se během subarachnoidální anestezie může náhle vyvinout hypotenze bez ohledu na použité anestetikum. Hypotenze pozorovaná u dospělých po intratékální aplikaci je vzácná u dětí do 8 let
- Pacienti léčení antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) by měli být pečlivě sledováni (včetně monitorování EKG), neboť účinky bupivakainu mohou být aditivní (viz 4.5)

Vzácnou, avšak závažnou komplikací spinální anestezie, je vysoká nebo totální spinální blokáda vyúsťující v útlum srdeční činnosti a dýchání. Kardiovaskulární deprese je způsobena extenzivní blokádou sympatiku vedoucí k významné hypotenzi a bradykardii a někdy až srdeční zástavě. Útlum dýchání je podporován blokádou nervů inervujících dýchací svaly včetně bránice.

Riziko vysoké či totální spinální blokády existuje u starců a v pokročilých stádiích těhotenství. U těchto pacientů je potřebné snížit dávku (viz 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.

#### **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 4.4).

#### **4.6 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 5.3). Dávka anestetika by měla být snížena v pokročilých stádiích těhotenství (viz 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

##### 4.8.1 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 léčivem 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).

Tabulka nežádoucích účinků

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Srdeční poruchy: hypotenze, bradykardie Gastrointestinální poruchy: nausea
Časté ( $\geq 1/100 < 1/10$ )	Poruchy nervového systému: bolest hlavy Gastrointestinální poruchy: zvracení Poruchy ledvin a močových cest: retence moči, inkontinence moči
Méně časté ( $\geq 1/1000 < 1/100$ )	Poruchy nervového systému: parestezie, paréza, dysestezie Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: svalová slabost, bolest zad
Vzácné ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ )	Srdeční poruchy: srdeční zástava Poruchy imunitního systému: alergické reakce, anafylaktický šok Poruchy nervového systému: paraplegie, paralýza, neuropatie, zánět pavučnice Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: útlum dechu

##### 4.8.2 Akutní systémová toxicita

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 adici toxických účinků a mohou se objevit systémové toxické reakce.

##### 4.8.3 Léčba akutní systémové toxicity

Pokud se objeví příznaky akutní systémové toxicity nebo totální spinální blokády, je třeba ihned přerušit aplikaci anestetika a adekvátně léčit kardiovaskulární 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, měla by 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, t.j. úprava náplně oběhového systému (nastolení euolemie) a léčba acidózy, protože hypoxie a acidóza zvyšují systémovou toxicitu lokálních anestetik. Dojde-li k hypotenzii a/nebo bradykardii, je vhodná léčba podáváním tekutin nitrožilně, vazopresorů a/nebo pozitivně inotropních látek. Dávky u dětí by měly odpovídat jejich věku a tělesné hmotnosti.

#### 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 4.8.2 a 4.8.3).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: N01B B01

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, 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 glukosy 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.

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 intratékální 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. Bupivakain má hodnotu celkové plazmatické clearance ( $Cl_p$ ) 0,58 l/min, hodnotu distribučního objemu v ustáleném stavu ( $V_{d,ss}$ ) 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  $\alpha$ -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. 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.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Na základě farmakologických studií, studií na akutní a chronickou toxicitu, reprodukční toxicitu, studií na mutagenitu a lokální toxicitu nebyla nalezena 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 0,5%: chlorid sodný, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková k úpravě pH, voda na injekci

MARCAINE spinal 0,5% heavy: monohydrát glukosy, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková k úpravě pH, voda na 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 velikost balení**

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

Velikost balení: 5 x 4 ml.

### **6.6 Návod k použití**

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 0,5% heavy obsahuje glukosu, která při autoklávování karamelizuje. Z tohoto důvodu nelze tento roztok resterilizovat.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

MARCAINE spinal 0,5% - 01/200/85-A/C

MARCAINE spinal 0,5% heavy – 01/200/85-B/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

11.10.1985/21.3.2001, 24.10.2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15.6.2011