

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Маркаин Спинал 5 mg/ml инжекционен разтвор
Marcaine Spinal 5 mg/ml solution for injection

Маркаин Спинал Хеви 5 mg/ml инжекционен разтвор
Marcaine Spinal Heavy 5 mg/ml solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № <u>97cc562/65</u>
Разрешение №
BG/MA/MP - <u>62818-9</u> / 22-06-2023
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Маркаин Спинал: 1 ml инжекционен разтвор съдържа 5 mg бупивакаинов хидрохлорид (*bupivacaine hydrochloride*).

Маркаин Спинал Хеви: 1 ml инжекционен разтвор съдържа 5 mg бупивакаинов хидрохлорид (*bupivacaine hydrochloride*) и 80 mg глюкоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Прозрачен безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Разтворите Маркаин Спинал и Маркаин Спинал Хеви са показани за интратекална анестезия при хирургични и акушерски процедури.

Разтворът Маркаин Спинал е показан при хирургични интервенции в областта на долния крайник, включително на бедрото, с продължителност 1,5 – 4 часа.

Разтворът Маркаин Спинал Хеви е показан при хирургични интервенции в долната част на корема (включително Цезарово сечение), урологични и на долния крайник, включително на бедрото, с продължителност 1,5 – 3 часа.

Вижте също точка 4.2. Дозировка и начин на приложение.

Инжекционните разтвори Маркаин Спинал 5 mg/ml и Маркаин Спинал Хеви 5 mg/ml са показани при възрастни и деца от всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и деца над 12 години

Следните препоръки за дозиране трябва да се разглеждат като указание за използване на средностатистически възрастен човек. Физическото състояние на пациента и съпътстващите



лекарства трябва да се вземат предвид, когато се решава за дозата, като трябва да се използва най-ниската доза, необходима за подходяща анестезия. Продължителността се променя с дозата, докато предвиждането на сегментното разпространение, специално при изобарния (обикновения) разтвор, е възможно да бъде свързано с известни затруднения. Дозата трябва да бъде намалена при възрастни хора и при пациентки в последните фази на бременност.

Препоръчвани дози

Дозите в таблицата са тези, за които се мисли, че са необходими за предизвикване на успешен блок и трябва да се разглеждат като указание за използване при нормален възрастен човек. По отношение на времената на разпространение и продължителност, съществуват големи индивидуални различия.

	Доза		Начало (минути)	Продължителност (часове)
	ml	mg		
МАРКАИН СПИНАЛ				
Операция на долен крайник, урологична и перинеална	2-3	10-15	5-8	2-3
Операция на бедрото и в долната част на корема	3-4	15-20	5-8	3-4
МАРКАИН СПИНАЛ ХЕВИ				
Операция на долен крайник, урологична и перинеална	1,5-3	7,5-15	5-8	2-3
Операция в долната част на корема Цезарово сечение: максимално 2,5 ml (12,5 mg).	3-4	15-20	5-8	1,5-2

Препоръчителното място на инжектиране е под L3.

Новородени, кърмачета и деца до 40 kg

Маркаин Спинал и Маркаин Спинал Хеви 5 mg/ml могат да се използват при деца.

Едно от различията между малки деца и възрастни е относително големият обем на цереброспиналната течност при кърмачета и новородени, изискващ относително по-голяма доза/kg (в сравнение с възрастни), за да предизвика същото ниво на блок.

Регионалната анестезия при деца трябва да се извършва от квалифицирани клиницисти, които са запознати с тази популация и техниките на прилагане.

Дозировките в таблицата следва да се разглеждат като указания за приложение при педиатрични пациенти. Съществуват индивидуални различия. Относно факторите, свързани с конкретната техника на блок и индивидуалните потребности на пациента трябва да се прави справка в стандартните учебници. Трябва да се използва най-ниската доза, необходима за постигане на адекватна анестезия.

Препоръчителни дозировки при новородени, кърмачета и деца	
Телесно тегло (kg)	Доза (mg/kg)
< 5 kg	0,40 – 0,50 mg/kg
5 – 15 kg	0,30 – 0,40 mg/kg
15 – 40 kg	0,25 – 0,30 mg/kg



4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, местни анестетици от амидния тип или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Трябва да се вземат предвид общите противопоказания, свързани с интратекална анестезия:

- Остро активно заболяване на централната нервна система като менингит, тумори, полиомиелит и краниален кръвоизлив.
- Спинална стеноза и активно заболяване (напр. спондилит, туберкулоза, тумор) или неотдавнашна травма на гръбначния стълб (напр. фрактура).
- Септицемия.
- Пернициозна анемия с подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък.
- Пиогенна инфекция на кожата на мястото на пункция или в съседство.
- Кардиогенен или хиповолемичен шок.
- Нарушения в кръвосъсирването или продължаващо антикоагулантно лечение.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интратекалната анестезия трябва да се провежда от или под надзора на клиницисти с необходимите знания и опит.

Регионалните анестетични процедури трябва винаги да се провеждат при условия с подходящо оборудване и персонал. Необходимите за мониториране и спешна реанимация оборудване и лекарства трябва да са непосредствено достъпни. Преди започването на интратекалната анестезия трябва да бъде осигурен интравенозен достъп, например за интравенозна инфузия. Отговарящият клиницист трябва да вземе необходимите предпазни мерки, за да избегне инжектиране в кръвоносен съд, и да е правилно обучен и запознат с диагностицирането и лечението на нежеланите ефекти, системната токсичност и други усложнения. Ако се проявят признаци на остра системна токсичност или пълен спинален блок, трябва незабавно да се прекрати инжектирането на локалния анестетик (вж. точка 4.9. Предозиране).

Пациенти в лошо общо състояние, дължащо се на възрастов или друг рисков фактор, като частичен или пълен блок на сърдечната проводимост (сърдечен блок), напреднало нарушение на чернодробната или бъбречната функция, изискват специално внимание, въпреки че регионалната анестезия може да е оптималният избор при операция на такива пациенти. Пациенти, третирани с антиаритмични лекарства клас III (напр. амиодарон), трябва да бъдат наблюдавани стриктно и да се обмисли регистрирането на ЕКГ, тъй като ефектите върху сърдечната дейност може да бъдат адитивни.

Като всички локални анестетици, бупивакаин може да предизвика остри токсични ефекти върху централната нервна и сърдечно-съдовата системи, ако се използва за локално-анестетични процедури, водещи до високи кръвни концентрации на лекарството. Такъв е специално случаят при неволно вътресъдово въвеждане или въвеждане в силно кръвоснабдени зони. Във връзка с високи системни концентрации на бупивакаин са били съобщени камерна аритмия, камерно мъждене, внезапен сърдечно-съдов колапс и смърт. Все пак при дозите, които обикновено се използват за интратекална анестезия, не се очакват високи системни концентрации.

Интратекалната анестезия може да доведе до хипотония и брадикардия. Рискът от такива ефекти може да бъде намален, например, чрез инжектиране на вазопресор. Хипотонията трябва да се лекува бързо с интравенозни симпатикомиметици, а при необходимост – повторното им приложение.



Рядка, макар и тежка, нежелана реакция след спинална анестезия е високата или общата спинална блокада, водеща до сърдечно-съдово или респираторно потискане. Сърдечно-съдовата депресия се причинява от обширната симпатикова блокада, която може да има за резултат хипотония и брадикардия, или дори спиране на сърцето. Потискането на дишането може да бъде предизвикано от блокада на инервацията на дихателните мускули, включително диафрагмата.

Налице е повишена опасност от висока или обща спинална блокада при възрастни хора и при пациентки в последните фази на бременност. Поради това при тези пациенти дозата трябва да бъде намалена (вж. също точка 4.2. Дозировка и начин на приложение). Пациенти с хиповолемия може да развият внезапна и тежка хипотония по време на интратекална анестезия, независимо от използвания локален анестетик. Хипотонията, наблюдавана след интратекален блок при възрастни, не е честа при деца на възраст под 8 години.

Рядко последствие от интратекална анестезия е неврологично увреждане, което може да има за резултат парестезия, анестезия, двигателна слабост и парализа. Понякога, тези прояви са постоянни.

Смята се, че неврологични нарушения, като множествена склероза, хемиплегия, параплегия и нервно-мускулни нарушения, не се повлияват от интратекална анестезия, но изискват предпазливост. Преди да се назначи третирането, трябва да се обсъди дали ползите превъзхождат възможните рискове за пациента.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ампула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бупивакаин трябва да бъде използван предпазливо при пациенти, получаващи други локални анестетици или вещества, структурно сходни с локалните анестетици от амиден тип, например някои антиаритмични средства като лидокаин, мексилетин и токаирид, тъй като ефектите върху сърдечната дейност са адитивни. Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието между бупивакаин и антиаритмични лекарства клас III, но се препоръчва предпазливост (вж. също точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Основателно е да се приеме, че бупивакаин е прилаган при голям брой бременни жени и жени в детородна възраст. Досега не са съобщавани нарушения в репродуктивния процес, например няма увеличен брой на малформации (вж. също точка 5.2. Фармакокинетични свойства).

Трябва да се отбележи, че при пациентки в последните фази на бременността дозата трябва да се намали (вж. също точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Кърмене

Бупивакаин прониква в майчиното мляко, но в толкова малки количества, че обикновено няма опасност да засегне новороденото.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Освен прекия анестетичен ефект, локалните анестетици могат да имат съвсем слаб ефект върху мисловната функция и координацията, дори в отсъствието на явна токсичност върху ЦНС, и могат да потиснат временно двигателната активност и бдителността.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщена информация

Профилът на нежеланите реакции към разтворите Маркаин Спинал и Маркаин Спинал Хеви е подобен на тези за други дългодействащи локални анестетици, прилагани интратекално. Трудно е да се различат нежеланите реакции, предизвикани от самото лекарство, от физиологичните ефекти на невронален блок (напр. понижаване на кръвното налягане, брадикардия, временно задържане на урина), явления, предизвикани пряко (напр. спинален хематом) или непряко (напр. менингит, епидурален абсцес) от пункцията с игла, или явления във връзка с ликворея (напр. главоболие след пункция на *dura mater*).

Нарушения на имунната система	Редки (< 1/1 000)	Алергични реакции, анафилактичен шок
Нарушения на нервната система	Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Главоболие след пункция на <i>dura mater</i>
	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100)	Парестезия, пареза, нарушена чувствителност
	Редки (< 1/1 000)	Непреднамерен общ спинален блок, параплегия, парализа, невропатия, арахноидит
Сърдечни нарушения	Много чести ($\geq 1/10$)	Хипотония, брадикардия
	Редки (< 1/1 000)	Спиране на сърцето
Респираторни нарушения	Редки (< 1/1 000)	Потискане на дишането
Стомашно-чревни нарушения	Много чести ($\geq 1/10$)	Гадене
	Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Повръщане
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100)	Мускулна слабост, болки в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Ретенция на урина, инконтиненция на урина

Остра системна токсичност

Ако разтворите Маркаин Спинал и Маркаин Спинал Хеви се използват, както е препоръчано, малко вероятно е да доведат до концентрация в кръвта, достатъчно висока, за да предизвика системна токсичност. Все пак, ако едновременно се прилагат други локални анестетици, токсичните ефекти са адитивни и могат да предизвикат системни токсични реакции.



Лечение на острата системна токсичност

Ако настъпят признаци на остра системна токсичност, инжектирането на локалния анестетик трябва незабавно да се прекрати.

Ако е налице очевидно сърдечно-съдово потискане (хипотония, брадикардия), трябва да се приложи интравенозно 5 – 10 mg ефедрин; тази доза трябва да се повтори след 2 – 3 минути, ако е необходимо. При децата трябва да се прилагат дози ефедрин, съответстващи на тяхната възраст и тегло. Ако настъпи спиране на сърцето, успешният изход може да изисква продължителни усилия за реанимация.

Ако настъпи спиране на сърцето, трябва да се предприеме незабавна реанимация. От жизнено значение са оптимално насищане с кислород, вентилиране и поддържане на кръвообращението, както и лечение на ацидозата (хипоксията и ацидозата ще засилят системната токсичност на локалните анестетици).

Ако се появят гърчове, дължащи се на системна токсичност, целта на лечението е да се поддържа насищането с кислород, спиране на гърчовете и поддържане на кръвообращението. Когато е необходимо, трябва да се подава кислород и да се подпомага вентилирането (с маска или балон, или с трахеална интубация). Ако гърчовете не спрат спонтанно до 15 – 20 секунди, трябва да се приложи интравенозно антиконвулсант. Приложен интравенозно, тиопентон натрий (1 – 3 mg/kg) ще прекрати бързо гърчовете. Като алтернатива може да бъде използван бензодиазепам (напр. 0,1 mg/kg диазепам, интравенозно), въпреки че действието му е по-бавно. Продължителните конвулсии могат да подложат на опасност вентилирането и насищането с кислород на пациента. Ако е така, инжектиране на мускулен релаксант (напр. 1 mg/kg сукцинилхолин) бързо ще прекрати гърчовете, така че вентилирането и насищането с кислород ще могат да се контролират. При такива ситуации трябва да се обмисли ендотрахеална интубация.

Педиатрична популация

Нежеланите лекарствени реакции при деца са подобни на тези при възрастни, но при деца ранните признаци на токсичност на локалния анестетик може да бъдат трудни за установяване в случаите, когато блокът се прилага по време на седация или обща анестезия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Ако разтворите Маркаин Спинал и Маркаин Спинал Хеви се използват, както е препоръчано, малко вероятно е да доведат до концентрация в кръвта, достатъчно висока, за да предизвика системна токсичност. Все пак, ако едновременно се прилагат други локални анестетици, токсичните ефекти са адитивни и могат да предизвикат системни токсични реакции (вж. също „Остра системна токсичност“ и „Лечение на остра системна токсичност“).



5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Локални анестетици, амиден тип. АТС код: N01BB01.

Механизъм на действие

Бупивакаин е локален анестетик от амиден тип. Приложен като интратекален анестетик, има бързо начало на действие и умерена до голяма продължителност. Продължителността е дозозависима.

Като останалите анестетици, бупивакаин обратимо блокира разпространението на импулсите, като предотвратява движението навътре на натриеви йони през невроналната мембрана.

В сравнение с цереброспиналната течност, при 20 °С Маркаин Спинал е леко хипербарен, а при 37 °С е леко хипобарен. На практика, те могат да се смятат за изобарни разтвори, тъй като разпространението им само слабо се повлиява от гравитацията.

Маркаин Спинал Хеви е хипербарен и началното му разпространение в интратекалното пространство се повлиява от гравитацията. Поради малката доза, интратекалното разпределение води до относително ниска концентрация и продължителността на локалната анестезия е с тенденция да бъде относително малка. Обикновените разтвори (без глюкоза) предизвикват по-слабо предвидимо ниво на блок, но с по-голяма продължителност, отколкото хипербарните разтвори.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Бупивакаин има рКа 8,2 и коефициент на разделение 346 (25 °С, n-октанол/фосфатен буфер, рН 7,4). Метаболитите притежават фармакологична активност, която е по-ниска от тази на бупивакаин. Бупивакаин показва пълна и двуфазна абсорбция от субарахноидалното пространство, с полуживот на двете фази от порядъка на 50 и 408 минути. Бавната фаза на абсорбция е скорост-ограничаващият фактор при елиминирането на бупивакаин, което обяснява защо видимият терминален полуживот е по-дълъг след интратекално приложение, отколкото след интравенозно приложение. Поради малката доза, необходима за интратекална анестезия, концентрацията на бупивакаин в плазмата след интратекален блок е ниска в сравнение с концентрацията след други процедури за регионална анестезия. Обикновено повишението на максималната плазмена концентрация е приблизително 0,4 mg/l за всеки инжектирани 100 mg. Това означава, че доза от 20 mg би довела до концентрация в плазмата от порядъка на 0,1 mg/l.

Биотрансформация

След интравенозно инжектиране бупивакаин има общ плазмен клирънс 0,58 l/min, обем на разпределение при равновесно състояние 73 l, терминален полуживот 2,7 часа и среден коефициент на чернодробна екстракция 0,38 след интравенозно приложение. В плазмата бупивакаин е свързан с α_1 -кисел гликопротеин, с 96 % свързване с плазмата. Клирънсът на бупивакаин почти изцяло се дължи на чернодробен метаболизъм и е по-чувствителен към промени във вътрешната чернодробна ензимна функция, отколкото към чернодробната перфузия.



Бупивакаин лесно преминава през плацентата и бързо се достига равновесие по отношение на несвързаната концентрация. Степента на свързването с плазмените протеини в плода е по-малка, отколкото в майката, което има като резултат по-ниски общи плазмени концентрации в плода.

Бупивакаин се екскретира в майчиното мляко, но в толкова малки количества, че няма опасност за детето.

Елиминиране

Бупивакаин се метаболизира интензивно в черния дроб предимно чрез хидроксилиране в ароматния пръстен до 4-хидрокси-бупивакаин и N-дезалкилиране до пипеколилксилидин (PPX), реакции свързани с цитохром P450 3A4. За 24 часа около 1% от бупивакаин се елиминира в урината като непроменено лекарство, а 5 % – като PPX. По време на и след продължително прилагане на бупивакаин плазмените концентрации на PPX и 4-хидрокси-бупивакаин са ниски в сравнение с изходното лекарство.

Педиатрична популация

При деца фармакокинетиката е подобна на тази при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

На базата на стандартни фармакологични проучвания с бупивакаин за безопасност, остра и хронична токсичност, репродуктивна токсичност, мутагенен потенциал и локална токсичност не са установени други опасности за хората освен тези, които могат да се очакват въз основа на фармакодинамичното действие на големи дози бупивакаин (напр. симптоми от ЦНС и кардиотоксичност).

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Маркаин Спинал:

натриев хлорид

натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина

вода за инжекции

Относителната плътност на разтвора е 1,004 при 20 °C (съответстващо на 1,000 при 37 °C).

Маркаин Спинал Хеви:

глюкоза монохидрат

натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина

вода за инжекции

Относителната плътност на разтвора е 1,026 при 20 °C (съответстващо на 1,021 при 37 °C).

6.2 Несъвместимости

Добавки към спиналните разтвори обикновено не се препоръчват.

6.3 Срок на годност

3 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С.
Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветна стъклена ампула (стъкло тип I) в блистер, 5 ампули по 4 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворите Маркаин Спинал и Маркаин Спинал Хеви не съдържат консервант и са предназначени само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да бъде изхвърлен.

Не се препоръчва рестерилизиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Маркаин Спинал: рег. № 9700562
Маркаин Спинал Хеви: рег. № 9700565

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 октомври 1997 г.
Дата на последно подновяване: 10 ноември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

