

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Marcaine Spinal/ Маркаин Спинал 5 mg/ml, инжекционен разтвор

Marcaine Spinal Heavy/ Маркаин Спинал Хеви 5 mg/ml, инжекционен разтвор

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

**Marcaine Spinal:** 1 ml инжекционен разтвор съдържа 5 mg бупивакаин хидрохлорид (*bupivacaine hydrochloride*).

**Marcaine Spinal Heavy:** 1 ml инжекционен разтвор съдържа 5 mg бупивакаин хидрохлорид (*bupivacaine hydrochloride*) и 80 mg глюкоза монохидрат (*glucose monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества, виж б.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

*Описание на продукта.*

Прозрачен и безцветен разтвор.

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| ✓  | НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                                   |
| Към РУ   | 11-3418 / 10.11.08                |
| Одобрено:  | 16 / 15.07.08                     |

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Разтворите Marcaine Spinal и Marcaine Spinal Heavy са показани за интратекална анестезия при хирургични и акушерски процедури.

Разтворът Marcaine Spinal е показан при хирургични интервенции в областта на долния крайник, включително на бедрото, продължаваща 1.5-4 часа.

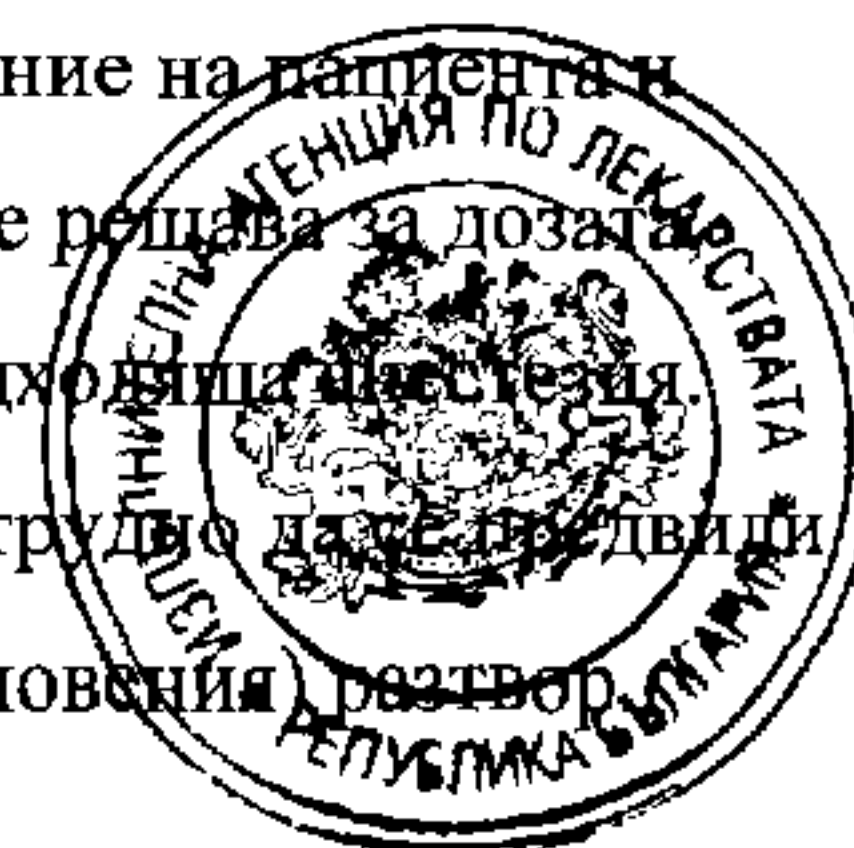
Разтворът Marcaine Spinal Heavy е показан при хирургични интервенции в долната част на корема (включително Цезарово сечение), урологични и на долния крайник, включително на бедрото, продължаваща 1.5-3 часа.

Виж също 4.2. Дозировка и начин на приложение.

#### 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 при нормален 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 може да бъде трудно да се предвиди сегментното разпространение, специално при изобарния (обикновения) разтвор.



Дозата трябва да бъде намалена при стари 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     |                 |                          |
| <b>MARCAINE SPINAL</b>  |       |        |                 |                          |
| 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                      |
| <b>MARCAINE SPINAL HEAVY</b>  |       |        |                 |                          |
| Операция на долен крайник, урологична и перинеална                                  | 1.5-3 | 7.5-15 | 5-8             | 2-3                      |
| Операция в долната част на корема<br>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.

#### Деца до 40 кг

Marcaine Spinal и Marcaine Spinal Heavy 5 mg/ml могат да бъдат използвани при деца. Едно от различията между малки деца и възрастни е относително големият обем на CSF (цереброспинална течност) при малки деца и новородени, изискващ относително по-голяма доза/кг (в сравнение с възрастни), за да предизвика същото ниво на блок.

| Тегло (кг) | Доза (mg/kg)    |
|------------|-----------------|
| < 5 кг     | 0.40-0.50 mg/kg |
| 5-15 кг    | 0.30-0.40 mg/kg |
| 15-40 кг   | 0.25-0.30 mg/kg |

### 4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към местни анестетици от амидния тип или към някои от помощните вещества.

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.

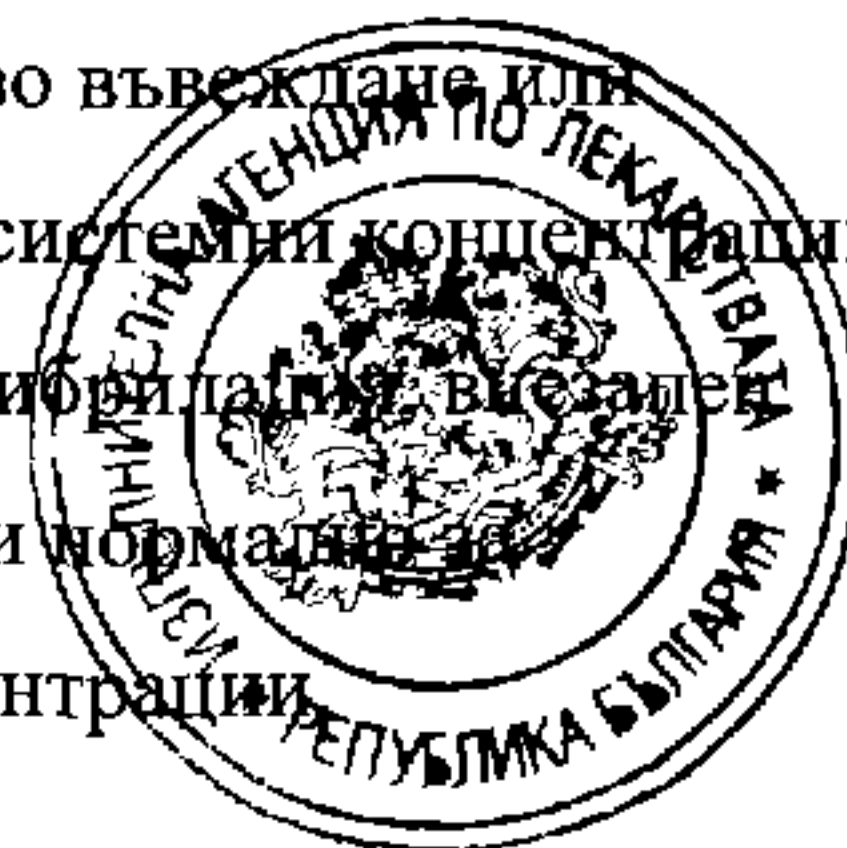
- Спинална стеноза и активно заболяване (напр., спондилит, туберкулоза, тумор) или неотдавнашна травма на гръбначния стълб (напр., фрактура).
- Септицемия.
- Пернициозна анемия с под-остра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък.
- Пирогенна инфекция на кожата при или в съседство с мястото на пункцията.
- Кардиогенен или хиповолемичен шок.
- Нарушения в кръвосъсирването или продължаващо анти-коагулантно лечение.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Регионалните анестетични процедури трябва винаги да се провеждат при условия с подходящ екипировка и персонал. Необходимите за мониториране и спешна реанимация оборудване и лекарства трябва да са непосредствено достъпни. Преди започването на инtrateкалната анестезия, трябва да бъде осигурен интра-венозен достъп, напр. за венозна инфузия. Отговорящият клиницист трябва да вземе необходимите предпазни мерки, за да избегне инжектиране в кръвоносен съд, а също да бъде правилно обучен и запознат с диагнозата 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 (виж 4.9. Свръхдозирание).

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 обсъди регистрирането на ЕКГ, тъй като сърдечните ефекти може да бъдат адитивни. Като всички локални анестетици, bupivacaine 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 с неволно вътресъдово въвеждане или въвеждане в силно кръвоснабдени зони. Във връзка с високи системни концентрации на bupivacaine са били съобщени камерна аритмия, камерна фибрилация, везилен сърдечно-съдов колапс и смърт. Все пак, при дози, използвани нормално за инtrateкална анестезия, не се очакват високи системни концентрации.



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. Респираторното потискане може да бъде предизвикано от блокада на инервацията на дихателните мускули, включително диафрагмата.

Налице е повишена опасност от висока или обща спинална блокада при стари хора и при пациентки в последните фази на бременност. Поради това, при тези пациенти дозата трябва да бъде намалена (виж също 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 нежелано от интратекална анестезия, но изискват предпазливост. Преди да се назначи третирането, трябва да се обсъди дали ползите превъзхождат възможните рискове за пациента.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Виривасаїне трябва да бъде използван предпазливо при пациенти, получаващи други вокални анестетици или средства, структурно-свързани с локални анестетици от амиден тип, напр. някои антиаритмични средства като lidocaine, mexiletine и tocainide тъй като сърдечните ефекти са адитивни. Специални проучвания за взаимодействието между virivacaine и антиаритмични лекарства клас III не са провеждани, но се препоръчва предпазливост (виж също раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

Основателно е да се приеме, че virivacaine е даван на голям брой бременни жени и жени в детеродна възраст. Досега не са съобщавани нарушения в репродуктивния процес, напр. няма увеличен брой на малформации (виж също 5.2. Фармакокинетични свойства). Трябва да се отбележи, че при пациентки в последните фази на бременността

дозата трябва да се намали (виж също 4.4 Специални предупреждения и мерки при употреба).

#### Кърмене

Virivacaine 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 координация дори в отсъствието на явна токсичност върху ЦНС и могат да потиснат временно двигателната активност и бдителност.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

##### 4.8.1 Общи

Профилът на нежеланите реакции към разтворите Marcaine Spinal и Marcaine Spinal Neavy е подобен на тези за други дълго-действащи, прилагани интратекално, локални анестетици. Трудно е да се различат нежеланите реакции, предизвикани от самото лекарство, от физиологичните ефекти на невронален блок (напр. понижение 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 свързани с цереброспинално пропускане явления (напр. главоболие след пункция на dura mater).

|                           |   |   |
|---------------------------|---|---|
| Много чести (>1/10)       | Сърдечни нарушения  | Хипотония, брадикардия  |
|                           | Стомашно-чревни нарушения                                 | Гадене  |
| Чести (>1/100, <1/10)     | Нарушения в нервната система                              | главоболие след пункция на dura mater                                   |
|                           | Стомашно-чревни нарушения                                 | Повръщане   |
|                           | Бъбречни и пикочни нарушения                              | Задържане на урина, инконтиненция на урина                              |
| Нечести (>1/1000, <1/100) | Нарушения в нервната система                              | Парестезия, пареза, нарушена чувствителност                             |
|                           | Мускуло-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения | Мускулна слабост, болки в гърба   |
| Редки (<1/1000)           | Сърдечни нарушения  | Спиране на сърцето  |
|                           | Смущения в имунната система                               | Алергични реакции, анафилактичен шок                                    |
|                           | Нарушения в нервната система                              | Неволен общ спинален блок, параплегия, парализа, невропатии, арахноидит |
|                           | Дихателни смущения  | Респираторно потискане  |

#### **4.8.2 Остра системна токсичност**

Ако разтворите Marcaine Spinal и Marcaine Spinal Heavy се използват, както е препоръчано, малко вероятно е да доведат до кръвни нива, достатъчно високи, за да предизвикат системна токсичност. Все пак, ако едновременно се прилагат други локални анестетици, токсичните ефекти са адитивни и могат да предизвикат системни токсични реакции.

#### **4.8.3 Лечение на острата системна токсичност**

Ако настъпят признаци на остра системна токсичност, инжектирането на локалния анестетик трябва незабавно да бъде прекратено.

Ако е налице очевидно сърдечно-съдово потискане (хипотония, брадикардия), трябва да се дадат венозно 5-10 mg ефедрин; тази доза трябва да се повтори след 2-3 минути, ако е необходимо. На децата трябва да се дават 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 назначи незабавна реанимация. От жизнено значение са оптимално насищане с кислород, вентилиране и подържане на кръвообращението, както и лечението 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 подържане на кръвообращението. Когато е необходимо, трябва да се дава кислород и да се подпомага вентилирането (с маска или балон, или с трахеална интубация). Ако гърчовете не спрат спонтанно в течение на 15-20 секунди, трябва да се даде венозно антиконвулсант. Приложен венозно, thiopentone sodium (1-3 mg/kg) ще прекрати бързо гърчовете. Като алтернатива може да бъде използван benzodiazepam (напр. 0.1 mg/kg diazepam, венозно), 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 succinylcholine) бързо ще прекрати гърчовете, така че вентилирането и насищането с кислород ще могат да се контролират. При такива ситуации, трябва да се обсъди ендотрахеална интубация.

#### **4.9. Предозиране**

Ако разтворите Marcaine Spinal и Marcaine Spinal Heavy се използват, както е препоръчано, малко вероятно е да доведат до кръвни нива, достатъчно високи, за да предизвикат системна токсичност. Все пак, ако едновременно се прилагат други

локални анестетици, токсичните ефекти са адитивни и могат да предизвикат системни токсични реакции (виж също 4.8.2 Остра системна токсичност и 4.8.3 Лечение на остра системна токсичност).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична класификация: Локални анестетици, амиден тип. АТС код: N01B B01.

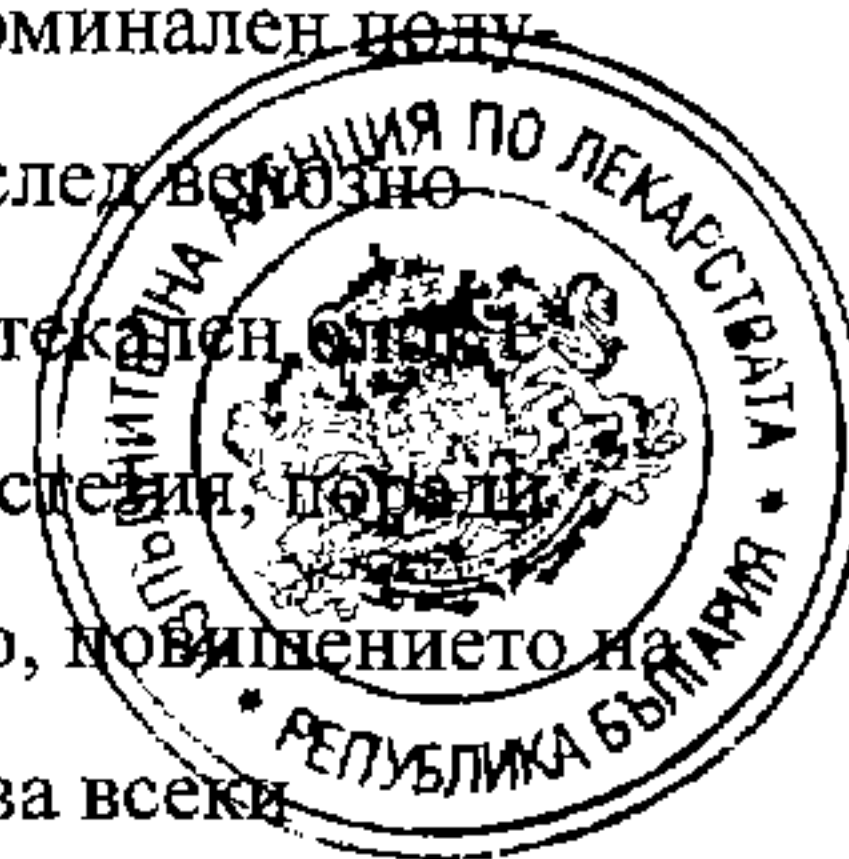
Bupivacaine е локален анестетик от амиден тип. Приложен като интратекален анестетик, има бързо начало на действие и умерена до голяма продължителност. Продължителността е дозо-зависима.

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

В сравнение с цереброспиналната течност, при 20 °C Marcaine Spinal е леко хипербарен, а при 37 °C е леко хипобарен. На практика, те могат да се смятат за изобарни разтвори, тъй като разпространението им само слабо се повлиява от гравитацията. Marcaine Spinal Heavy 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 декстроза) предизвикват по-слабо предвидимо ниво на блок, но с по-голяма продължителност, отколкото хипербарните разтвори.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Bupivacaine има рКа 8.2 и коефициент на разделение 346 (25 °C, буфер n-octanol/phosphate; рН 7.4). Метаболитите притежават фармакологична активност, която е по-ниска от тази на bupivacaine. Bupivacaine показва пълна и двуфазна резорбция от субарахноидалното пространство с полу-живот на двете фази от порядъка на 50 и 408 минути. Бавната фаза на резорбция е скорост-ограничаващият фактор при елиминирането на bupivacaine, което обяснява защо видимият терминален полу-живот е по-дълъг след субарахноидално приложение, отколкото след венозно въвеждане. Концентрацията на bupivacaine в плазмата след интратекален блок е ниска в сравнение с тези след други процедури за регионална анестезия, поради малката доза, необходима за интратекална 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 плазмени нива от порядъка на 0.1 mg/l.

След венозно инжектиране, bupivacaine има общ плазмен клирънс 0.58 l/min, обем на разпределение при равновесно състояние 73 l, терминален полу-живот от 2.7 ч и средно съотношение на чернодробна екскреция 0.38 след венозно приложение. В плазмата, bupivacaine е свързан с  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин, с 96%-свързване с плазмата. Клирънсът на bupivacaine почти изцяло се дължи на чернодробен метаболизъм и е по-чувствителен към промени във вътрешната чернодробна ензимна функция, отколкото към чернодробната перфузия.

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

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

Bupivacaine се метаболизира интензивно в черния дроб предимно чрез ароматно хидроксилиране до 4-hydroxy-bupivacaine и N-деалкилиране до PPX, реакции свързани с цитохром P4503A4. За 24 ч, около 1% от bupivacaine се елиминира в урината като непроменено лекарство, а 5% - като PPX. По време и след продължително прилагане на bupivacaine, плазмените концентрации на PPX и 4-hydroxy-bupivacaine са ниски в сравнение с изходното лекарство.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

На базата на стандартни проучвания с bupivacaine за фармакология на безопасността, 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 bupivacaine (напр., симптоми от ЦНС и кардио-токсичност).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

**Marcaine Spinal:** 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).

**Marcaine Spinal Heavy:** Глюкоза монохидрат, натриев хлорид, натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина, вода за инжекции.



Относителната плътност на разтвора е 1.026 при 20 °С (съответстващо на 1.021 при 37 °С).

#### **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. Данни за опаковката**

Безцветна стъклена ампула (стъкло тип I) с блистер, 5 x 4 ml.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при използване, работа (и изхвърляне)**

Разтворите Marcaine Spinal и Marcaine Spinal Heavy не съдържат консервант и са предназначени само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да бъде изхвърлен.

Не се препоръчва ре-стерилизиране.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca UK Limited

600 Capability Green,

Luton, LU1 3LU, Великобритания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Marcaine Spinal:** 9700562

**Marcaine Spinal Heavy:** 9700565

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

1997-10-31/ 2003-11-06

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

2008-08-06

