

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 ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Ред. №	9700562165
Разрешение №	RG/MH/Mb-41068-9
Срокът на действие №	26-06-2008

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: натрий 3,1 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Описание на продукта.

Прозрачен и 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, продължаваща 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, продължаваща 1,5-3 часа.

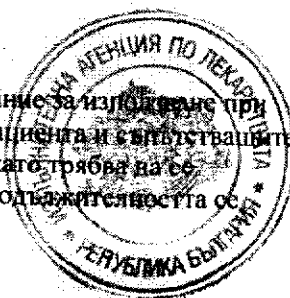
Вижте също точка 4.2. Дозировка и начин на приложение.

Маркаин Спинал 5 mg/ml, инжекционен разтвор и Маркаин Спинал Хеви 5 mg/ml, инжекционен разтвор 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 при 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.

Препоръчителни 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 т (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 бъдат използвани при деца.

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

Педиатричната регионална анестезия 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. За справка относно факторите, повлияващи специфичната техника на блок и индивидуалните изисквания на пациента, трябва да се използват стандартни учебници. Трябва да се използва най-ниската доза, необходима за постигане на адекватна анестезия.

Препоръчителни дозировки при новородени, кърмачета и деца	
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

Свръхчувствителност към местни анестетици от амидния тип или към някое 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 подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък.
- Пирогенна инфекция на кожата при или в съседство с мястото на пункциратата.
- Кардиогенен или хиповолемичен шок.
- Нарушения в кръвосъсирването или продължаващо антикоагулантно 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 подходяща 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 интравенозен достъп, например за венозна инфузия. Отговарящият 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 (вж. точка 4.9. Свърхдозироване).

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, третиран 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, 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 с неволно вътресъдово въвеждане или въвеждане в силно кръвоснабдени зони. Във връзка с високи системни концентрации на бупивакаин, са били съобщени камерна аритмия, камерна фибрилация, внезапен сърдечно-съдов колапс и смърт. Все пак, при дози, използвани нормално за инtrateкална анестезия, не се очакват високи системни концентрации.

Инtrateкалната анестезия може да доведе до хипотензия 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 нужда, лечението с интравенозните симпатикомиметици да се повтори.

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 възрастни хора, особено 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 инtrateкална анестезия, независимо от използвания локален анестетик. Хипотонията наблюдавана след инtrateкален 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.

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 средства, структурно-свързани с локални анестетици от амиден тип, например някои антиаритмични средства като лидокаин, мексилетин и токаирид тъй като сърдечните ефекти са адитивни. Специални проучвания за взаимодействието между бупивакаин и антиаритмични лекарства клас III не са провеждани, 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 даван на голям брой бременни жени и жени в детеродна 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 координация, дори в отсъствието на явна токсичност върху ЦНС, и могат да потиснат временно двигателната активност и бдителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общи

Профилът на нежеланите реакции към разтворите Маркаин Спинал и Маркаин Спинал Хеви 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 пункцирата 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 <i>dura mater</i>
	Стомашно-чревни нарушения	Повръщане
	Бъбречни и пикочни нарушения	Задържане на урина, инконтиненция на урина

Нечести (> 1/1 000, < 1/100)	Нарушения в нервната система	Парестезия, пареза, нарушена чувствителност
	Мускуло-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения	Мускулна слабост, болки в гърба
Редки (< 1/1 000)	Сърдечни нарушения	Спиране на сърцето
	Смущения в имунната система	Алергични реакции, анафилактичен шок
	Нарушения в нервната система	Неволен общ спинален блок, парализация, парализа, невропатия, арахноидит
	Дихателни смущения	Респираторно потискане

Остра системна токсичност

Ако разтворите Маркаин Спинал и Маркаин Спинал Хеви 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.

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 поддържане 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 поддържане 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, тиопентон натрий (1-3 mg/kg) ще прекрати бързо гърчовете. Като алтернатива може да бъде използван бензодиазепам (напр. 0,1 mg/kg диазепам, 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 суцинилхолин) бързо ще прекрати гърчовете, така че вентилирането и насищането с кислород ще могат да се контролират. При такива ситуации, трябва да се обърне 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 до:



България

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

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 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 (вж. също Остра системна токсичност и Лечение на остра системна токсичност).

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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°C Маркаин Спинал 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.

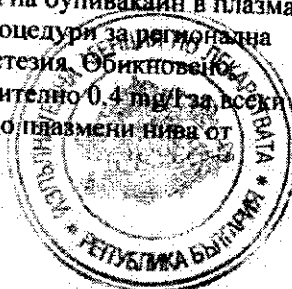
Маркаин Спинал Хеви е хипербарен и началното му разпространение в интратекалното пространство се повлиява от гравитацията. Поради малката доза, интратекалното разпределение води до относително ниска концентрация, и продължителността на локалната анестезия е с тенденция да бъде относително малка. Обикновените разтвори (без декстроза) 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°C, буфер п-октанол/фосфат, рН 7,4). Метаболитите притежават фармакологична активност, която е по-ниска от тази на бупивакаин. Бупивакаин показва пълна и двуфазна резорбция от субарахноидалното пространство, с полуживот на двете фази от порядъка на 50 и 408 минути. Бавната фаза на резорбция е скорост-ограничаващият фактор при елиминирането на бупивакаин, което обяснява защо видимият терминален полуживот е по-дълъг след субарахноидално приложение, отколкото след венозно въвеждане. Концентрацията на бупивакаин 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.

Биотрансформация



След венозно инжектиране, бупивакаин има общ плазмен клирънс 0,58 l/min, обем на разпределение при равновесно състояние 73 l, терминален полуживот от 2,7 ч и средно съотношение на чернодробна екскреция 0,38, след венозно 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 във фетуса е по-малка, отколкото в майката, което има като резултат по-ниски общи плазмени концентрации във фетуса.

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 ароматно хидроксилране до 4-хидрокси-бупивакаин и N-дезалкилиране до PPX, реакции свързани с цитохром P450 3A4. За 24 ч, около 1 % от бупивакаин се елиминира в урината като непроменено лекарство, а 5 % - като PPX. По време и след продължително прилагане на бупивакаин, плазмените концентрации на PPX и 4-хидрокси-бупивакаин са ниски, в сравнение с изходното лекарство.

Специални популации

Педиатрична популация

При деца, фармакокинетиката е подобна на тази при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

На базата на стандартни проучвания с бупивакаин 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 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 хлорид
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°C.

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

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: 9700562

Маркаин Спинал Хеви: 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

12/2017

