

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Marcaine Spinal 0,5% Heavy, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 mg bupiwakainy chlorowodoru (*Bupivacaini hydrochloridum*) w postaci bupiwakainy chlorowodoru jednowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Znieczulenia podpajęczynówkowe.
- Produktem Marcaine Spinal 0,5% Heavy można wykonywać znieczulenia do zabiegów urologicznych, zabiegów w obrębie kończyn dolnych (jeżeli zabieg chirurgiczny trwa od 2 do 3 godzin) lub do zabiegów w obrębie jamy brzusznej (jeżeli zabieg trwa 45 do 60 minut).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Marcaine Spinal 0,5% Heavy jest przeznaczony do podawania dooponowego (podpajęczynówkowego).

Podane niżej dane dotyczące dawkowania należy traktować jako dawki zalecane do wykonywania znieczuleń u osoby dorosłej o średniej budowie ciała.

U pacjentów w wieku podeszłym oraz u kobiet w zaawansowanej ciąży, dawkę produktu należy zmniejszyć.

Gęstość roztworu wynosi 1,026 w temperaturze 20°C (w temperaturze 37°C wynosi 1,021).

Znieczulenie podpajęczynówkowe do zabiegów chirurgicznych w obrębie kończyn dolnych i stawu biodrowego oraz w obrębie jamy brzusznej (także do cięcia cesarskiego)

Zalecana dawka wynosi od 2 ml do 4 ml produktu Marcaine Spinal 0,5% Heavy (od 10 mg do 20 mg chlorowodoru bupiwakainy). Działanie znieczulające pojawia się po upływie 5 do 8 minut od podania produktu i utrzymuje się przez 2 do 3 godzin w obrębie kończyn dolnych i stawu biodrowego oraz 45 do 60 minut w obrębie jamy brzusznej.

Znieczulenie podpajęczynówkowe do zabiegów urologicznych

Zalecana dawka wynosi od 1,5 ml do 3 ml produktu Marcaine Spinal 0,5% Heavy (od 7,5 mg do 15 mg chlorowodoru bupiwakainy). Działanie znieczulające pojawia się po upływie 5 do 8 minut od podania produktu i utrzymuje się przez 2 do 3 godzin.

Zakres znieczulenia uzyskany po zastosowaniu produktu Marcaine Spinal 0,5% Heavy zależy od wielu czynników, tj.: objętości podanego leku, pozycji pacjenta podczas wykonywania znieczulenia i ułożenia pacjenta po podaniu leku. Gdy wykonuje się znieczulenie podpajęczynówkowe w przestrzeni międzykręgowej L₃-L₄ podając 3 ml produktu, można uzyskać różny poziom znieczulenia, w zależności od pozycji pacjenta. Jeżeli w trakcie wykonywania znieczulenia pacjent będzie siedział, zostaną zablokowane wszystkie segmenty poniżej poziomu Th₇-Th₁₀. Jeżeli produkt będzie podawany pacjentowi w pozycji leżącej na boku, a po wykonaniu wstrzyknięcia pacjent będzie położony na plecach, zostaną zablokowane wszystkie segmenty poniżej poziomu Th₄-Th₇. Należy podkreślić, że bez

względem na rodzaj podanego leku miejscowo znieczulającego, zakres segmentów znieczulonych jest indywidualny i nie jest możliwy do przewidzenia przed wykonaniem znieczulenia. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Marcaine Spinal 0,5% Heavy w objętości większej niż 4 ml, dlatego nie zaleca się podawania dawki większej niż 4 ml produktu. W przypadku niepowodzenia znieczulenia, nową próbę wykonania znieczulenia należy podejmować dokonując wkłucia na innym poziomie rdzenia kręgowego i używając mniejszej objętości produktu. Jedną z przyczyn braku efektu znieczulającego może być zła dystrybucja produktu w przestrzeni podpajęczynówkowej (może ona ulec poprawie przy zmianie pozycji pacjenta).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bupiwakainę, leki miejscowo znieczulające z grupy amidów lub którykolwiek składnik produktu.

Ogólne przeciwwskazania do stosowania znieczulenia podpajęczynówkowego, niezależnie od rodzaju stosowanego leku znieczulającego, to:

- ostre choroby ośrodkowego układu nerwowego (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guzy, zapalenie istoty szarej rdzenia, krwawienie wewnątrzczaszkowe),
- zwężenie kanału rdzenia kręgowego, czynne choroby (np. proces zapalny w obrębie kręgosłupa, guzy) lub niedawne urazy (np. złamania) kręgosłupa,
- posocznica,
- podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego w przebiegu niedokrwistości złośliwej,
- zakażenie skóry w miejscu wykonywania znieczulenia lub w jego okolicy,
- wstrząs kardiogeny lub hipowolemiczny, zaburzenia krzepnięcia lub leczenie lekami przeciwzakrzepowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy pamiętać, że znieczulenie podpajęczynówkowe może niekiedy powodować wystąpienie całkowitego znieczulenia rdzeniowego, włącznie z porażeniem mięśni międzyżebrowych i przepony, zwłaszcza u kobiet w ciąży.

Znieczulenie podpajęczynówkowe powinno być wykonywane w ośrodkach zatrudniających odpowiednio przeszkolony personel. Powinny być dostępne sprzęt używany podczas resuscytacji i leki podawane podczas resuscytacji. Przed rozpoczęciem wykonywania znieczulenia podpajęczynówkowego należy założyć kaniulę dożylną. Lekarz wykonujący znieczulenie powinien zwrócić szczególną uwagę, aby nie podać produktu do naczynia krwionośnego. Lekarz prowadzący znieczulenie powinien być odpowiednio wyszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, objawów toksyczności oraz innych powikłań. W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności lub objawów całkowitego znieczulenia rdzeniowego należy natychmiast przerwać podawanie produktu (patrz punkt 4.9).

Należy pamiętać, że bardzo wysokie lub całkowite znieczulenie rdzeniowe jest rzadkim, ale groźnym działaniem niepożądanym, które może wystąpić po wykonaniu znieczulenia podpajęczynówkowego. Skutkiem wystąpienia całkowitego znieczulenia rdzeniowego jest niewydolność układu krążenia i układu oddechowego. Niewydolność krążenia jest spowodowana rozległą blokadą układu współczulnego, której objawami są niedociśnienie, znaczna bradykardia lub nawet zatrzymanie pracy serca. Niewydolność oddechowa jest spowodowana porażeniem mięśni oddechowych (na skutek zahamowania przewodnictwa w nerwach unerwiających mięśnie oddechowe), w tym również przepony. Ryzyko wystąpienia wysokiego znieczulenia lub całkowitego znieczulenia rdzeniowego jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentek w zaawansowanej ciąży. W związku z tym u tych pacjentów należy zmniejszyć dawkę leku miejscowo znieczulającego.

Pacjenci w złym stanie ogólnym – w podeszłym wieku lub np. z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, z zaawansowaną chorobą wątroby lub ciężką niewydolnością nerek, wymagają szczególnej ostrożności. Znieczulenie regionalne jest często wskazane w tej grupie pacjentów. Pacjenci zażywający leki antyarytmiczne klasy III (np. amiodaron), u których stosowana jest bupiwakaina, powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją i należy u nich rozważyć monitorowanie zapisu EKG. Działanie bupiwakainy i leków antyarytmicznych klasy III może się sumować.

Jeżeli w czasie wykonywania znieczulenia regionalnego zwiększy się stężenie bupiwakainy w surowicy, mogą wystąpić objawy ostrej toksyczności ze strony układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego. Podobne objawy mogą wystąpić po innych lekach miejscowo znieczulających. Zwiększenie stężenia leku miejscowo znieczulającego w surowicy jest najczęściej spowodowane niezamierzonym podaniem donaczyniowym. Skutkiem zwiększonego stężenia bupiwakainy w surowicy mogą być komorowe zaburzenia rytmu, migotanie komór, nagłe zatrzymanie pracy serca lub śmierć pacjenta. Po zastosowaniu zalecanych dawek bupiwakainy w czasie znieczulenia podpajęczynówkowego nie obserwowano zwiększonego stężenia leku w surowicy. U pacjentów z hipowolemią podczas znieczulenia podpajęczynówkowego może dojść do nagłego i znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, bez względu na zastosowany lek miejscowo znieczulający. Ryzyko obniżenia ciśnienia tętniczego można zmniejszyć podając dożylnie płyny. W przypadku nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego należy zastosować dożylnie leki obkurczające naczynia, np. efedrynę (patrz punkt 4.9).

Powikłania neurologiczne rzadko występują po znieczuleniu podpajęczynówkowym. Do powikłań tych należą: zaburzenia czucia lub brak czucia, zaburzenia czynności ruchowych lub porażenia.

W bardzo rzadkich przypadkach zmiany te są trwałe.

U pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi takimi, jak stwardnienie rozsiane, porażenie połowicze, porażenie poprzeczne, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, po wykonaniu znieczulenia podpajęczynówkowego nie obserwowano nasilenia tych zaburzeń. Zaleca się jednak zachowanie szczególnej ostrożności w tych grupach pacjentów.

Przed wykonaniem znieczulenia podpajęczynówkowego, bez względu na zastosowany lek miejscowo znieczulający należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści dla pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Szczególne środki ostrożności należy zachować, jeżeli bupiwakainę podaje się pacjentom, którzy jednocześnie otrzymują inne leki miejscowo znieczulające lub leki o budowie strukturalnej przypominającej amidowe leki miejscowo znieczulające, np. leki przeciwaritmiczne klasy IB. Działania toksyczne tych leków mogą się sumować.

Badania interakcji bupiwakainy z lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np. amiodaron) nie były przeprowadzane, jednak podczas jednoczesnego stosowania obu leków należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaobserwowano, aby bupiwakaina miała wpływ na proces rozrodu u ludzi.

W badaniach na szczurach bupiwakaina podawana w dużych dawkach w okresie ciąży miała wpływ na embriogenezę i na przeżywalność płodów szczurów w okresie tuż po porodzie.

Produktu Marcaine Spinal 0,5% Heavy nie należy stosować we wczesnej ciąży, chyba że korzyści wynikające z jego zastosowania przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Jeżeli bupiwakaina jest stosowana u kobiet w zaawansowanej ciąży dawkę leku należy zmniejszyć.

Laktacja

Bupiwakaina stosowana w dawkach terapeutycznych przenika do mleka matki, jednak w ilościach tak małych, że nie stwarza to ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W zależności od wielkości dawki leki miejscowo znieczulające mogą wywierać nieznaczny wpływ na funkcje psychiczne, jak również mogą wpływać na funkcje motoryczne i koordynację ruchową.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu Marcaine Spinal 0,5% Heavy jest porównywalny z innymi lekami miejscowo znieczulającymi stosowanymi w znieczuleniu podpajęczynówkowym.

Działania niepożądane występujące po znieczuleniu podpajęczynówkowym mogą być skutkiem: działania *per se* leku miejscowo znieczulającego, fizjologicznej reakcji na blokadę przewodnictwa nerwowego (np. niedociśnienie, zwolnienie czynności serca, zaburzenia w oddawaniu moczu), bezpośredniego uszkodzenia związanego z nakłuciem (np. krwiak w okolicy kręgosłupa), pośredniego uszkodzenia związanego z nakłuciem (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień nadtworówkowy) lub wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego po nakłuciu igłą (np. popunkcyjne bóle głowy). Bardzo często jednoznaczne ustalenie przyczyny działania niepożądanego jest niemożliwe.

Działania niepożądane występujące bardzo często (u więcej niż 1/10 pacjentów)

Zaburzenia serca: niedociśnienie, zwolnienie czynności serca.

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności.

Działania niepożądane występujące często (u więcej niż 1/100 i mniej niż 1/10 pacjentów)

Zaburzenia układu nerwowego: popunkcyjne bóle głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenie oddawania moczu, nietrzymanie moczu.

Działania niepożądane występujące nieczęsto (u więcej niż 1/1000 i mniej niż 1/100 pacjentów)

Zaburzenia układu nerwowego: parestezje, niedowład, dysestazja.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osłabienie mięśni, bóle pleców.

Działania niepożądane występujące rzadko (u mniej niż 1/1000 pacjentów)

Zaburzenia serca: zatrzymanie czynności serca.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia układu nerwowego: niezamierzone, całkowite znieczulenie rdzeniowe, porażenie kończyn dolnych i inne porażenia, neuropatie, zapalenie pajęczynówki.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zaburzenia oddychania.

4.9 Przedawkowanie

Bupiwakaina zastosowana w dużych dawkach może wywoływać ostre objawy toksyczne w ośrodkowym układzie nerwowym i układzie krążenia, zwłaszcza jeżeli zostanie podana donaczyniowo. Jednak po zastosowaniu zalecanych dawek produktu Marcaine Spinal 0,5% Heavy w czasie znieczulenia podpajęczynówkowego (stanowią one nie więcej niż 20% dawek używanych w znieczuleniu zewnątrzoponowym) nie obserwowano zwiększenia stężenia w surowicy, które powodowałoby wystąpienie objawów toksyczności. Jednak, jeżeli jednocześnie stosuje się inne leki miejscowo znieczulające, ich działania toksyczne mogą się sumować i spowodować wystąpienie objawów toksyczności.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności lub objawów całkowitego znieczulenia rdzeniowego należy natychmiast przerwać podawanie leku miejscowo znieczulającego.

Do ogólnych objawów toksyczności należą: drętwienie języka, zawroty głowy, drżenie mięśniowe. Następnie mogą wystąpić drgawki i niewydolność krążenia.

Postępowanie w razie wystąpienia całkowitego znieczulenia rdzeniowego

Podczas znieczulenia podpajęczynówkowego może dojść do wystąpienia tzw. wysokiego poziomu znieczulenia lub wręcz do całkowitego znieczulenia rdzeniowego. Objawami wysokiego poziomu znieczulenia lub całkowitego znieczulenia rdzeniowego może być zatrzymanie oddechu i (lub) niedociśnienie tętnicze. W tych przypadkach należy zapewnić właściwą wentylację i utlenowanie krwi przez podawanie tlenu oraz zastosowanie oddechu wspomaganego lub kontrolowanego.

W przypadku niedociśnienia tętniczego należy podać leki obkurczające naczynia, np. efedrynę w dawce od 10 do 15 mg dożylnie, i w razie konieczności powtarzać wstrzyknięcia aż do wzrostu ciśnienia tętniczego do pożądanej wartości. W celu podwyższenia ciśnienia tętniczego można również zastosować szybki wlew dożylny płynów wieloelektrolitowych lub koloidów.

Postępowanie w razie wystąpienia ogólnych objawów toksyczności

W przypadku wystąpienia łagodniejszych ogólnych objawów toksyczności nie jest konieczne rozpoczynanie leczenia. Należy je rozpocząć bezwzględnie w momencie wystąpienia drgawek. Celem leczenia jest przede wszystkim przerwanie napadu drgawek oraz zapewnienie odpowiedniego utlenowania krwi; należy podać tlen i w razie potrzeby zastosować wentylację wspomaganą lub kontrolowaną. Jeżeli drgawki nie ustąpią samoistnie w ciągu 15 do 20 sekund, należy podać tiopental w dawce od 100 do 150 mg dożylnie lub diazepam w dawce od 5 do 10 mg. Można również podać suksynylocholinę w dawce od 50 do 100 mg dożylnie, jednak w tym przypadku należy pacjenta zaintubować dotchawiczo i wdrożyć pełne leczenie jak u pacjenta po zwiótczeniu mięśni. Zawsze należy zapewnić właściwe natlenowanie, oddech i krążenie oraz wdrożyć leczenie kwasicy. Dawki leków stosowanych w leczeniu w razie przedawkowania produktu u dzieci powinny być dostosowane do ich wieku i masy ciała.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki znieczulające działające miejscowo, kod ATC: N01B B01

Bupiwakaina jest lekiem miejscowo znieczulającym o budowie amidowej. Po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej początek działania jest szybki, a czas działania średniodługi lub długi. Czas trwania znieczulenia zależy od podanej dawki leku.

Mechanizm działania bupiwakainy polega na odwracalnym zahamowaniu przewodnictwa impulsów nerwowych. Bupiwakaina powoduje odwracalne zmniejszenie przepuszczalności błony komórkowej neuronu dla jonów sodowych.

Produkt Marcaine Spinal 0,5% Heavy jest roztworem hiperbarycznym. W związku z tym, że ciężar właściwy roztworu produktu Marcaine Spinal 0,5% Heavy jest większy niż płynu mózgowo-rdzeniowego; na zakres znieczulenia ma wpływ siła ciężkości. Ponieważ dawki stosowane w znieczuleniu podpajęczynówkowym są małe, w związku z tym stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym są niewielkie, a czas trwania znieczulenia relatywnie krótszy niż w przypadku innych technik znieczulenia regionalnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bupiwakaina po podaniu podpajęczynówkowym ulega całkowitemu, dwufazowemu wchłonięciu z przestrzeni podpajęczynówkowej. Okres półtrwania w dwóch fazach wynosi odpowiednio 50 i 408 minut. Powolna faza wchłaniania jest czynnikiem decydującym o szybkości wydalania bupiwakainy i wyjaśnia różnice w okresie półtrwania bupiwakainy po podaniu dożylnym i po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej.

Dystrybucja

Stężenie bupiwakainy we krwi jest relatywnie małe po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej w porównaniu z innymi technikami znieczulenia regionalnego. Jest to spowodowane małą dawką bupiwakainy, która jest podawana podczas znieczulenia podpajęczynówkowego. Maksymalne stężenie bupiwakainy po podaniu każdej dawki 100 mg do przestrzeni podpajęczynówkowej wynosi 0,4 mg/l. Oznacza to, że po podaniu 20 mg bupiwakainy stężenie w osoczu wynosi około 0,1 mg/l.

Metabolizm

Po podaniu dożylnym całkowity klirens bupiwakainy wynosi 0,58 l/min, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73 l, a okres półtrwania wynosi 2,7 godz. Współczynnik wychwytu wątrobowego wynosi 0,40. Klirens bupiwakainy jest zależny prawie wyłącznie od metabolizmu wątrobowego. Metabolizm w wątrobie zależy zarówno od przepływu wątrobowego, jaki i od aktywności enzymów wątrobowych. Bupiwakaina łatwo przenika przez łożysko. Dochodzi do wyrównania stężeń bupiwakainy w surowicy matki i dziecka podobnie jak po podaniu innych leków przenikających na zasadzie prostej dyfuzji. Całkowite stężenie bupiwakainy we krwi płodu jest

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie MZ nr R/1317.

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

29-12-1987

10-05-1999

08-09-2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**
