

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sanergy Spinal 5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 5 mg bupivakainijevega klorida.
Ena ampula (4 ml) vsebuje 20 mg bupivakainijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena ampula (4 ml) vsebuje 12,59 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra brezbarvna tekočina, praktično brez vidnih delcev.
pH raztopine je med 5,0 in 6,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Subarahnoidna anestezija pri kirurškem posegu.

Zdravilo Sanergy Spinal 5 mg/ml raztopina za injiciranje je indicirano za kirurške posege na spodnjih okončinah, vključno s kolčnim sklepom, ki trajajo 1,5 - 4 ure.
Zdravilo je namenjeno odraslim in otrokom vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Naslednja priporočila je treba upoštevati kot vodilo za uporabo pri povprečnem odraslem bolniku. Pri odločanju o potrebnem odmerku je treba upoštevati telesno stanje bolnika in sočasno zdravljenje. Za doseg ustreznih globine anestezije je treba uporabiti najnižji odmerek. Trajanje anestezije je odvisno od uporabljenega odmerka. Morda bo težko predvideti globino anestezije, zlasti pri uporabi izobarične raztopine za injiciranje.

Odmerek je treba zmanjšati pri starejših bolnikih in bolnicah v pozni nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Naslednja preglednica 1 povzema priporočeno odmerjanje za sprožitev učinkovite blokade pri povprečnem odraslem bolniku. Glede na globino anestezije in trajanje delovanja obstajajo precejšnje razlike med posamezniki.

Preglednica 1 Priporočeni odmerki pri odraslih

Indikacija	Koncentracija	Količina	Odmerek	Nastop učinka	Trajanje učinka
	[mg/ml]	[ml]	[mg]	[min]	[ura]
Kirurški poseg na spodnjih okončinah, vključno s kolčnim sklepom	5,0	2-4	10-20	5-8	1,5-4

Pediatrična populacija

Novorojenčki, dojenčki in otroci do 40 kg

Ena od razlik med majhnimi otroki in odraslimi je relativno velik volumen CSF (cerebrospinalne tekočine) pri novorojenčkih in zelo majhnih otrocih, zato je potreben sorazmerno večji odmerek, da dosežemo enako raven blokade živcev (izraženo kot odmerek/kg telesne mase) v primerjavi z odraslimi.

Postopke regionalne anestezije pri otrocih mora opraviti usposobljen zdravnik, ki dobro pozna to populacijo in postopke.

Odmerke v preglednici 2 je treba obravnavati kot priporočilo za uporabo pri pediatrični populaciji. Pojavi se lahko individualna variabilnost. Dejavniki, ki vplivajo na posebne živčne blokade, so opisani v specializiranih učbenikih. Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zadošča za ustrezno anestezijo.

Preglednica 2 Priporočeni odmerki za novorojenčke, dojenčke in otroke

Telesna masa (kg)	Odmerek (mg/kg)
< 5	0,40-0,50 mg/kg
5 do 15	0,30-0,40 mg/kg
15 do 40	0,25-0,30 mg/kg

Način uporabe

Za intratekalno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na lokalne anestetike amidnega tipa;
- akutna aktivna bolezen centralnega živčnega sistema, npr. meningitis, tumorji, poliomyelitis in možganske krvavitve;
- spinalna stenoza in aktivna bolezen (npr. spondilitis, tuberkuloza, tumor) ali nedavna travma (npr. zlom) hrbtenice;
- sepsa;
- perniciozna anemija, z zapleti s subakutno degeneracijo hrbtenjače;
- piogena okužba kože na ali v bližini mesta punkcije;
- kardiogeni in hipovolemični šok;
- motnje koagulacije ali trenutno antikoagulacijsko zdravljenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Subarahnoidno anestezijo se lahko izvaja samo na ustrezno opremljenih oddelkih, kjer je na voljo ustrezno osebje, npr. popolnoma opremljene operacijske sobe, kjer so na voljo oprema za oživljanje in zdravila za reševanje.

Tako kot drugi anestetiki lahko tudi bupivakain povzroči akutne toksične učinke na osrednje živčevje ter srčno-žilni sistem, če pride do povečanja plazemske koncentracije anestetika zaradi uporabljene tehnike. To še posebej velja v primeru nenamerne intravaskularne uporabe ali injiciranja v močno prekrvljene predele telesa. V povezavi z visokimi plazemskimi koncentracijami bupivakaina so poročali o primerih ventrikularne aritmije, ventrikularne fibrilacije, nenadnega srčnega popuščanja in smrti.

Ni pa verjetno, da bi visoke plazemske koncentracije zdravila dosegli v območju odmerka, ki se običajno uporablja za subarahnoidno anestezijo.

Pred uporabo lokalnega anestetika v subarahnoidnem predelu je treba zagotoviti intravenski dostop.

Zdravnik-anesteziolog, odgovoren za vzdrževanje anestezije, mora postopati tako, da prepreči intravaskularno injiciranje zdravila in mora biti dobro seznanjen z metodami diagnoze in zdravljenja neželenih učinkov, sistemskih toksičnih učinkov in drugih zapletov. Če se pojavijo znaki toksičnosti ali popolna spinalna blokada, je treba uporabo zdravila takoj prekiniti (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Čeprav je regionalna anestezija pogosto najboljši način anestezije, potrebujejo nekateri bolniki posebno pozornost, da bi zmanjšali tveganje za resne neželene učinke; med takšnimi so:

- starejši bolniki in bolniki v slabem splošnem stanju,
- bolnice v pozni nosečnosti,
- bolniki z delnim ali popolnim srčnim blokom – lokalni anestetiki lahko zavrejo srčno prevodnost,
- bolniki z napredovalo boleznijo jeter ali hudo ledvično okvaro,
- bolniki s hipovolemijo, saj se med subarahnoidno anestezijo lahko nenadoma razvije hipotenzija, ne glede na uporabljeni anestetik. Hipotenzija, opažena pri odraslih po intratekalni uporabi, je pri otrocih, starih do 8 let, redka.
- bolnike, zdravljene z antiaritmiki skupine III (npr. z amjodaronom) je treba natančno spremljati (vključno s spremljanjem EKG), ker so učinki bupivakaina na srce lahko aditivni (glejte poglavje 4.5).

Spinalna anestezija lahko povzroči hipotenzijo in bradikardijo. Tveganje za te zaplete se lahko zmanjša z injiciranjem vazokonstriktorjev. Hipotenzijo je treba nemudoma zdraviti z dajanjem intravenskih simpatomimetikov, po potrebi večkrat.

Redek, a resen zaplet spinalne anestezije je prekomerna ali popolna spinalna blokada, kar povzroči oslabiljeno delovanje srca in dihanja. Kardiovaskularno depresijo povzroča obsežna simpatična blokada, ki vodi do znatne hipotenzije in bradikardije in včasih celo do srčnega zastoja. Respiratorno depresijo podpira blokada živcev, ki inervirajo dihalne mišice, vključno z diafragma.

Tveganje za prekomerno ali popolno spinalno blokado obstaja pri starejših in ženskah v kasnejših stadijih nosečnosti. Pri teh bolnikih je potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Ne glede na uporabljeni lokalni anestetik je treba predvideti možnost nastanka znatne hipotenzije med subarahnoidno anestezijo.

Redka posledica subarahnoidne anestezije je nevrološka poškodba, ki se kaže s parestezijo, anestezijo, motorično šibkostjo in ohromelostjo. Občasno so te invalidnosti trajne.

Subarahnoidna anestezija nima negativnega vpliva na nevrološke motnje kot so multipla skleroza, hemiplegija, paraplegija in živčno-mišične motnje, vendar je kljub temu treba biti pozoren nanje. Pred sprejetjem odločitve o anesteziji je treba preučiti koristi in tveganja za bolnika.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (12,59 mg) natrija na ampulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba bupivakaina in drugih lokalnih anestetikov ali zdravil, po zgradbi sorodnih lokalnim anestetikom amidnega tipa, npr. določenih antiaritmikov, kot so lidokain, meksiletin in tokainid, lahko povzroči, da se njihovi sistemski toksični učinki seštevajo.

Specifičnih študij medsebojnega delovanja bupivakaina in antiaritmikov skupine III, npr. amjodarona, niso izvedli, vendar je v tem primeru potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Bupivakain je prejelo veliko število nosečnic in žensk v rodni dobi. Pri uporabi bupivakaina niso poročali o posebnih okvarah reproduktivnih funkcij žensk v rodni dobi niti o razvoju nepravilnosti ploda pri nosečnicah (glejte poglavje 5.3). V poznejših stadijih nosečnosti je treba odmerek bupivakaina zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Bupivakain se izloča v materino mleko v majhnih količinah in se peroralno slabo absorbira, zato neželenih učinkov pri dojenih otrocih ni pričakovati. Po anesteziji z bupivakainom je tako mogoče dojeti. Na podlagi najnovejših literaturnih podatkov lahko matere novorojenčkov, rojenih ob roku in starejših dojenčkov, nadaljujejo z dojenjem takoj, ko so budne, stabilne in pripravljene. Previdnost pa je potrebna pri nedonošenčkih in novorojenčkih s tveganjem za apnejo, hipotonijo ali hipotenzijo, ki so lahko bolj občutljivi na majhne količine bupivakaina, ter jih je zato treba skrbno spremljati, zlasti v prvih 24 urah po dajanju bupivakaina materi.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu bupivakainijevega klorida na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Poleg neposrednega anestetičnega učinka lahko lokalni anestetiki zelo rahlo vplivajo na kognitivne funkcije in koordinacijo gibanja ter lahko začasno poslabšajo gibljivost in sposobnost koncentracije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Profil neželenih učinkov tega zdravila je podoben profilu dolgodelujočih lokalnih anestetikov, ki se jih daje s subarahnoidno tehniko. Neželene učinke zdravila samega je težko ločiti od fizioloških učinkov živčnega bloka (npr. znižanje krvnega tlaka, bradikardija, začasni zastoj urina) oziroma neposrednih (npr. hematoma v hrbteničnem kanalu) ali posrednih (npr. meningitis, epiduralni absces) posledic vboda z iglo ali neželenih učinkov, povezanih z uhajanjem CSF (npr. glavobol po punkciji ovojnice »dura mater«).

Povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki v preglednici 3 so predstavljeni v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov po MedDRA in glede na pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 3 Neželeni učinki

Bolezni imunskega sistema	
Redki	alergijske reakcije, anafilaktični šok
Bolezni živčevja	
Pogosti	glavobol
Občasni	parestezija, pareza, disestezija
Redki	paraplegija, paraliza, nevropatija, neinfektivni arahnoiditis
Srčne bolezni	
Zelo pogosti	hipotenzija, bradikardija
Redki	zastoj srca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Redki	depresija dihanja
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	slabost
Pogosti	bruhanje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni	mišična šibkost, bolečina v hrbtu
Bolezni sečil	
Pogosti	zastoj urina, urinska inkontinenca

Opis izbranih neželenih učinkov

Akutna sistemska toksičnost

Ob priporočeni uporabi zdravila, je malo verjetno, da bomo dosegli toksične sistemske koncentracije učinkovine. Toda ob sočasni uporabi z drugimi lokalnimi anestetiki, se toksični učinki seštevajo in lahko povzročijo sistemske toksične reakcije.

Zdravljenje akutne toksičnosti

Če se pojavijo znaki akutne sistemske toksičnosti ali popolne spinalne blokade, je treba uporabo anestetika nemudoma prekiniti in ustrezno zdraviti kardiovaskularne in nevrološke znake toksičnosti (krči, depresija CŽS).

V primeru zastoja krvnega obtoka moramo takoj začeti s kardiopulmonalnim oživljanjem v skladu s trenutnimi smernicami. Optimalna ventilacija (respiracija), vzdrževanje zadostnega krvnega obtoka in zdravljenje acidoze imajo ključno vlogo, saj hipoksija in acidoza povečujeta sistemske toksičnosti lokalnih anestetikov.

Če se pojavijo simptomi akutne sistemske toksičnosti ali popolne subarahnoidne blokade, je treba prekiniti dajanje lokalnega anestetika in takoj zdraviti simptome toksičnosti za osrednje živčevje (konvulzije, depresija) z zagotavljanjem prostih dihalnih poti, ustrezne ventilacije (respiracije) in dajanjem antikonvulzivov (npr. tiopental 1-3 mg/kg, diazepam ali midazolam i.v.). Dajanje mišičnih relaksantov je možno le po indukciji zadostne odpovedi zavesti, saj sta možnost intubacije sapnika in umetna ventilacija pljuč predpogoj za njihovo uporabo.

V primeru zastoja dihanja moramo takoj začeti s kardiopulmonalnim oživljanjem v skladu s trenutnimi smernicami. Ključnega pomena pri zdravljenju toksičnosti so optimalna oksigenacija in ventilacija (za preprečitev hipoksije in/ali hiperkapnije) in vzdrževanje zadostnega krvnega obtoka, npr. sprememba vsebine krvnega sistema (vzpostavitev euvolemije) ter zdravljenje acidoze, saj hipoksija in acidoza povečujeta sistemske toksičnosti lokalnih anestetikov. Če se pojavita hipotenzija in/ali bradikardija, je zdravljenje z dajanjem intravenskih raztopin, vazopresorjev in/ali pozitivnih inotropnih zdravil ustrezno. Odmerke za otroke je treba prilagoditi glede na njihovo starost in telesno maso.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki pri otrocih so podobni kot pri odraslih, vendar je zgodnje znake toksičnosti pri otrocih težko zaznati, zlasti v primerih, ko se blokada živcev izvaja med sedacijo ali splošno anestezijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ob priporočeni uporabi zdravila, je malo verjetno, da bomo dosegli toksične sistemske koncentracije učinkovine. Toda ob sočasni uporabi z drugimi lokalnimi anestetiki, se toksični učinki seštevajo in lahko povzročijo sistemske toksične reakcije (glejte poglavji Akutna sistemska toksičnost in Zdravljenje akutne toksičnosti zgoraj).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni anestetiki, amidi, oznaka ATC: N01BB01

Bupivakain je lokalni anestetik amidnega tipa. Po subarahnoidni uporabi ima hiter začetek delovanja in zmerno dolg do dolgotrajen učinek. Trajanje delovanja je odvisno od odmerka. Tako kot drugi lokalni anestetiki tudi bupivakain reverzibilno blokira širjenje impulzov po živčnih vlaknih s tem, da prepreči vstop natrijevim ionom skozi celično membrano živčnih vlaken. Zdravilo je pri 20 °C rahlo hiperbarično in pri 37 °C rahlo hipobarično v primerjavi s CSF. V praksi lahko zdravilo obravnavamo kot izobarično raztopino, na njegovo porazdelitev pa le minimalno vpliva položaj telesa. Raztopine brez glukoze (izobarične) kažejo manj ponovljivo raven blokade, vendar dolgotrajnejši učinek v primerjavi s hiperbaričnimi raztopinami.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vrednost konstante disociacije (pKa) bupivakaina je 8,2 in njegov porazdelitveni koeficient (D) je 346; 25 °C, n-oktanol/fosfatni pufer, pH 7,4. Aktivnost presnovkov bupivakaina je nižja od aktivnosti bupivakaina.

Absorpcija

Bupivakain kaže popolno in dvofazno absorpcijo iz subarahnoidnega prostora z razpolovnima dobama 50 minut in 408 minut. Počasna faza absorpcije je dejavnik, ki omejuje hitrost izločanja bupivakaina. Navidezni razpolovni čas izločanja je daljši kot razpolovni čas izločanja po intravenski uporabi. Plazemske koncentracije po intratekalni uporabi so nizke v primerjavi z drugimi metodami regionalne anestezije, ker je za subarahnoidno anestezijo potreben nizek odmerek. Na splošno se na vsakih 100 mg dane učinkovine plazemska koncentracija zveča za 0,4 mg/l. Posledično je po uporabi 20 mg koncentracija v plazmi približno 0,1 mg/l.

Biotransformacija

Po intravenski uporabi je celokupni plazemski očistek (Cl_p) bupivakaina 0,58 l/min, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ($V_{d\ ss}$) 73 litrov, razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) 2,7 ure in povprečni jetni indeks ekstrakcije (E_H) 0,38.

V 96 % se veže na beljakovine v plazmi, predvsem na alfa-1-kisli glikoprotein. Očistek bupivakaina je skoraj v celoti posledica jetrne presnove in je bolj odvisen od aktivnosti jetrnih encimov kot od prekrvavljenosti jeter. Bupivakain zlahka prehaja placento in hitro doseže ravnovesje glede na koncentracijo nevezane oblike. Stopnja vezave na beljakovine v plazmi je pri plodu manjša kot pri materi, zato je celokupna plazemska koncentracija pri plodu manjša.

Bupivakain se izloča v materino mleko, vendar ta količina ne predstavlja nobenega tveganja za dojenčka.

Bupivakain se obsežno presnavlja v jetrih, predvsem z aromatsko hidroksilacijo do 4-hidroksibupivakaina in z N-dealkilacijo do pipekolilksilidina (PPX). Obe reakciji potekata s pomočjo izoencimov 3A4 citokroma P450.

Izločanje

V 24 urah se približno 1 % uporabljenega bupivakaina izloči z urinom v nespremenjeni obliki in približno 5 % kot N-dealkil-metabolit PPX. Koncentraciji PPX in 4-hidroksibupivakaina v plazmi sta med kontinuiranim dajanjem bupivakaina v primerjavi z nepresnovljeno učinkovino nizki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti pri otrocih so podobne kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatki na podlagi farmakoloških študij, študij akutne in kronične toksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, mutagenega potenciala in lokalne toksičnosti niso pokazale tveganja za človeka, razen pričakovanih farmakodinamičnih učinkov po dajanju velikih odmerkov bupivakaina (npr. simptomi toksičnosti za osrednje živčevje in kardiotoksičnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid

natrijev hidroksid ali koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Na splošno ni priporočljivo kombinirati drugih učinkovin z raztopinami za injiciranje za subarahnoidno anestezijo.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

4 ml raztopine za injiciranje v 5 ml ampuli iz brezbarvnega borosilikatnega stekla hidrolitičnega tipa I s prelomno zarezo ali prelomno točko (OPC – *one-point cut*).

5 ampul je pakiranih v folijo iz polivinilklorida.

Kartonska škatla vsebuje 1 folijsko pakiranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina ne vsebuje konzervansov in je namenjena samo enkratni uporabi. Uporabite takoj po odprtju! Neuporabljeno raztopino zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Latvija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02728/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 7. 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 7. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 1. 2022