

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mofecet 5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5 mg bupivakainijevega klorida (preračunano na brezvodno obliko).

- 5,28 mg bupivakainijevega klorida monohidrata, kar ustreza 5 mg brezvodnega bupivakainijevega klorida;
- brezvodna glukoza, v obliki 80 mg glukoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna tekočina, brez vidnih delcev.

pH raztopine je med 4,0 in 6,0.

Osmolalnost: 460-486 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofecet je namenjeno odraslim in otrokom vseh starosti.

Spinalna anestezija pri kirurških in porodniških posegih, na primer pri uroloških kirurških posegih in kirurških posegih na spodnjih okončinah, ki trajajo 2-3 ure, ter abdominalnih kirurških posegih, ki trajajo 45-60 minut.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Mofecet sme dajati le zdravnik z izkušnjami na področju regionalne anestezije ali pod njegovim nadzorom. Uporabiti je treba najmanjši odmerek, potreben za ustrezno anestezijo.

Odmerki v spodnji Preglednici 1 predstavljajo priporočilo za uporabo pri povprečni odrasli osebi. Pojavljajo se individualne razlike v nastopu in trajanju anestezije. Odmerke je treba zmanjšati pri starejših in bolnicah v pozni nosečnosti.

Preglednica 1 Priporočila za odmerjanje

Indikacija	Odmerek ml	Odmerek mg	Nastop učinka min (približno)	Trajanje učinka v urah (približno)
Urološki kirurški poseg	1,5-3 ml	7,5-15 mg	5-8 min	2-3 ure
Kirurški poseg na spodnjih okončinah, vključno z operacijo kolka	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	2-3 ure
Abdominalni kirurški poseg (vključno s carskim rezom)	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	45-60 min

Klinične izkušnje z odmerki, višjimi od 20 mg, trenutno niso na voljo.

Spinalno injiciranje se sme izvesti šele po tem, ko je bil subarahnoidni prostor jasno opredeljen z lumbalno punkcijo (bistra cerebrospinalna tekočina izstopa skozi spinalno iglo ali pa je vidna med aspiracijo). Če je anestezija neuspešna, se lahko opravi le en nov poskus dajanja zdravila na drugem nivoju hrbtenjače z manjšo količino zdravila. Razlog za nezadosten učinek je lahko slaba intratekalna porazdelitev zdravila. Če se anestezija zdi neustrezna, lahko sprememba položaja bolnika izboljša porazdelitev zdravila.

Novorojenčki, dojenčki in otroci do 40 kg

Zdravilo Mofecet se lahko uporablja pri otrocih.

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

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

Odmerke v preglednici je treba obravnavati kot priporočilo za uporabo pri pediatričnih bolnikih. Pojavi se lahko individualna variabilnost. Za dejavnike, ki vplivajo na določeno tehniko blokade, in za zahteve posameznih bolnikov je treba gledati standardne priročnike. Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zadošča za ustrezno anestezijo.

Priporočila za odmerjanje za novorojenčke, dojenčke in otroke

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

Način uporabe

Samo za intratekalno uporabo. Priporočeno mesto injiciranja je pod L3.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, na lokalne anestetike amidnega tipa ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Upoštevati je treba splošne kontraindikacije, povezane z intratekalno anestezijo:

- akutna aktivna bolezen centralnega živčnega sistema, npr. meningitis, tumorji, poliomyelitis in intrakranialne krvavitve;
- piogena okužba kože na ali v bližini mesta lumbalnega vboda;
- spinalna stenoza in aktivna bolezen (npr. spondilitis, tumor, tuberkuloza) ali nedavna travma (npr. zlom hrbtenice);
- sepsa;
- perniciozna anemija, z zapleti s subakutno degeneracijo hrbtenjače;
- kardiogeni ali hipovolemični šok in srčno popuščanje;
- motnje koagulacije ali trenutno antikoagulacijsko zdravljenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Intratekalno anestezijo lahko izvajajo le zdravniki s potrebnim znanjem in izkušnjami.

Postopke regionalne ali lokalne anestezije je treba vedno izvajati na ustrezno opremljenem oddelku kjer je na voljo ustrezno osebje. Oprema za oživljanje in zdravila morajo biti takoj na voljo, anesteziolog pa mora biti stalno prisoten.

Opozoriti je treba, da lahko spinalna anestezija včasih povzroči večje blokade s paralizo medrebrnih mišic in prepone, zlasti pri nosečnicah.

Pri bolnikih z AV-blokom II. ali III. stopnje je potrebna previdnost, saj lahko lokalni anestetiki zmanjšajo prevodnost miokarda.

Bolniki v slabem splošnem stanju zaradi staranja ali drugih ogrožajočih dejavnikov, kot je napredovala motnja delovanja jeter ali ledvic, potrebujejo posebno pozornost.

Bolnike, ki se zdravijo z antiaritmiki skupine III (npr. z amjodaronom) je treba skrbno nadzorovati in razmisliti o spremljanju EKG, ker so učinki na srce lahko aditivni.

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

Bupivakain lahko tako kot vsi lokalni anestetiki povzroči akutne toksične učinke na osrednje živčevje in srčno-žilni sistem, pri čemer uporaba povzroči visoke koncentracije v krvi. To še posebej velja v primeru nenamerne intravaskularne uporabe ali injiciranja v močno prekrvljene predele telesa.

V povezavi z visokimi sistemskimi koncentracijami bupivakaina so poročali o ventrikularni aritmiji, ventrikularni fibrilaciji, nenadnem srčno-žilnem kolapsu in smrti. Pri običajnih odmerkih, ki se uporabljajo za intratekalno anestezijo, ni pričakovati visokih sistemskih koncentracij.

Redek, a resen zaplet spinalne anestezije je prekomerna ali popolna spinalna blokada, kar povzroči kardiovaskularno in respiratorno depresijo. Kardiovaskularno depresijo povzroča obsežna simpatična blokada, ki vodi do znatne hipotenzije in bradikardije ali včasih celo do srčnega zastoja. Respiratorno depresijo lahko povzroči blokada inervacije dihalnih mišic, vključno s prepono.

Pri starejših in bolnicah v poznih stadijih nosečnosti obstaja povečano tveganje za prekomerno ali popolno spinalno blokado, ki povzroči kardiovaskularno in respiratorno depresijo. Zato je treba pri teh bolnikih odmerke zmanjšati.

V redkih primerih lahko spinalna anestezija povzroči nevrološke poškodbe s parestezijo, anestezijo, motorično oslabeledostjo in posledično s paralizo. Včasih so te poškodbe trajne. Predpostavlja se, da intratekalna anestezija nima negativnega vpliva na nevrološke motnje, kot so multipla skleroza, hemiplegija, paraplegija in živčno-mišične poškodbe, vendar je potrebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bupivakain je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo druge lokalne anestetike ali zdravila, ki so strukturno podobna lokalnim anestetikom amidnega tipa, npr. antiaritmike razreda IB, saj se toksični učinki seštevajo.

Specifičnih študij medsebojnega delovanja z lokalnimi anestetiki in antiaritmiki razreda III (npr. amiodaronom), niso izvedli. V tem primeru je potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Smiselno je domnevati, da je bupivakain prejelo veliko število nosečnic in žensk v rodni dobi.

Doslej niso poročali o posebnih vplivih na sposobnost razmnoževanja, npr. ni poročil o povečani pojavnosti malformacij (glejte tudi poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Vendar je treba pri bolnicah v poznih stadijih nosečnosti odmerke zmanjšati za 20-30 % zaradi tveganja za pojav neonatalne depresije dihanja, hipotenzije in bradikardije (glejte tudi poglavje 4.4).

Bupivakain prehaja skozi placento. Čeprav je koncentracija bupivakaina v popkovini nižja kot koncentracija v serumu matere, bodo koncentracije prostega bupivakaina ostale enake.

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 dojiti. 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 bupivakaina na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Poleg neposrednega anestetičnega učinka lahko lokalni anestetiki zelo blago vplivajo na duševne funkcije in koordinacijo, tudi če ni očitne toksičnosti za osrednji živčni sistem, ter lahko začasno zmanjšajo motorične sposobnosti in budnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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 uhanjem cerebrospinalne tekočine (npr. glavobol po punkciji ovojnice »dura mater«).

Za informacije o simptomih in zdravljenju akutne sistemske toksičnosti glejte poglavje 4.9 Preveliko odmerjanje.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene glede na naslednje: 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 $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Redki	alergijske reakcije, anafilaktični šok
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol po punkciji ovojnice »dura mater«
	Občasni	parestezija, pareza, disestezija
	Redki	popolna spinalna blokada (nenamerna), paraplegija, paraliza, nevropatija, 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 sečil	Pogosti	zastoj urina, urinska inkontinenca
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	mišična šibkost, bolečina v hrbtu

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 Javno agencijo 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

Akutna sistemska toksičnost

Bupivakain lahko povzroči akutne toksične učinke na osrednji živčni in srčno-žilni sistem, če ga dajemo v velikih odmerkih, zlasti če ga dajemo intravaskularno. Če se zdravilo uporablja v skladu s priporočili, ni verjetno, da bi prišlo do tako visokih koncentracij v krvi, da bi povzročilo sistemske toksičnosti. Toda ob sočasni uporabi z drugimi lokalnimi anestetiki, se toksični učinki seštevajo in

lahko povzročijo sistemske toksične reakcije. Za sistemske neželene učinke so značilni omedlevica jezika, vrtoглаvost, omotičnost in tresenje, ki jim sledijo konvulzije in kardiovaskularne motnje.

Zdravljenje akutne sistemske toksičnosti

Če se pojavijo znaki akutne sistemske toksičnosti ali popolne spinalne blokade, je treba injiciranje lokalnega anestetika takoj prekiniti.

Simptome osrednjega živčevja (konvulzije, depresija osrednjega živčevja) je treba nemudoma zdraviti z ustrezno podporo dihalnih poti/dihanja in dajanjem antikonvulzivov (barbituratov ali benzodiazepinov).

Če pride do zastoja krvnega obtoka, je treba takoj uvesti kardiopulmonalno oživljanje. Optimalna oksigenacija, ventilacija in podpora krvnega obtoka ter zdravljenje metabolične acidoze so ključnega pomena. V primeru srčnega zastoja lahko uspešen izid zahteva dolgotrajno oživljanje in zagotoviti je treba ustrezno zdravljenje v skladu z naprednimi smernicami/protokoli za oživljanje. Kmalu po oskrbi dihalne poti je treba razmisliti o intravenski uporabi 20-odstotne lipidne emulzije.

Če se pojavi kardiovaskularna depresija (hipotenzija, bradikardija), je treba razmisliti o ustreznem zdravljenju z intravenskimi tekočinami, vazopresorjem in/ali inotropnimi zdravili. Otrokom je treba dajati odmerke, ki so sorazmerni z njihovo starostjo in telesno maso.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni anestetiki, oznaka ATC: N01BB01

Zdravilo Mofecet vsebuje bupivakain, ki je dolgodelujoč lokalni anestetik amidnega tipa. Bupivakain reverzibilno blokira širjenje impulzov po živčnih vlaknih s tem, da prepreči vstop natrijevim ionom skozi celično membrano živčnih vlaken. Podobne učinke lahko opazimo tudi na ekscitatornih membranah v možganih in srčni mišici.

Zdravilo Mofecet je namenjeno hiperbarični spinalni anesteziji. Relativna gostota raztopine za injiciranje je 1,026 pri 20 °C (ekvivalentno 1,021 pri 37 °C), na začetno širjenje v subarahnoidnem prostoru pa močno vpliva gravitacija.

Pri spinalnem dajanju se daje majhen odmerek, kar vodi do relativno nizke koncentracije in kratkega trajanja. Zdravilo Bupivacaine Spinal (brez glukoze) povzroči manj predvidljivo blokado, vendar z daljšim trajanjem v primerjavi z zdravilom Mofecet (z glukozo).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bupivakain ima visoko topnost v lipidih. Porazdelitveni koeficient olje/voda je 27,5.

Bupivakain kaže popolno in dvofazno absorpcijo iz subarahnoidnega prostora z razpolovnima dobama obeh faz približno 50 minut in približno 400 minut, z velikimi odstopanji. Počasna absorpcija je dejavnik, ki določa hitrost izločanja bupivakaina, kar pojasnjuje, zakaj je navidezni razpolovni čas daljši kot po intravenski uporabi.

Absorpcija iz subarahnoidnega prostora je relativno počasna, zaradi česar je v kombinaciji z majhnim odmerkom, potrebnim za spinalno anestezijo, največja koncentracija v plazmi sorazmerno nizka (približno 0,4 mg/ml na 100 mg injiciranega odmerka).

Po intravenski uporabi je celokupni plazemski očistek približno 0,58 l/min, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 73 litrov, razpolovni čas izločanja 2,7 ure in povprečni jetrni indeks ekstrakcije približno 0,40. Bupivakain se skoraj v celoti presnovi v jetrih, predvsem z

aromatsko hidroksilacijo do 4-hidroksi-bupivakaina in z N-dealkilacijo do PPX, kar poteka s pomočjo izoencimov 3A4 citokroma P450. Tako je očistek odvisen od pretoka krvi v jetrih in aktivnosti presnovnega encima.

Bupivakain prehaja skozi placento in koncentracija nevezanega mepivakaina ostaja enaka pri materi in plodu. Vendar je skupna plazemska koncentracija pri plodu nižja zaradi nižje stopnje vezave na beljakovine.

Farmakokinetika pri otrocih je podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne in subkronične toksičnosti, predklinični podatki ne razkrivajo nobene posebne nevarnosti razen tistih, ki so že navedene drugje v tem dokumentu.

Mutagenost in rakotvornost bupivakaina nista bili ugotovljeni.

Bupivakain prehaja skozi placento. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri podganah opazili zmanjšano preživetje potomcev in embrioletalnost pri kuncih pri odmerkih bupivakaina, ki so bili pet- ali devetkrat višji od največjega priporočenega dnevnega odmerka za ljudi. Študija na opicah rezus je pokazala spremenjeno postnatalno vedenje po izpostavljenosti bupivakainu (epiduralni infuziji) ob rojstvu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glukoza monohidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Dodatki spinalnim raztopinam niso priporočljivi.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampule iz brezbarvnega borosilikatnega stekla hidrolitičnega razreda s prelomno zarezo. Ampule so pakirane v folijo in vložene v kartonsko škatlo.
Velikost pakiranja: 5 ampul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopino je treba uporabiti takoj po odprtju.

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/22/02957/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 12. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 10. 2022