

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Salvudex 5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg bupivakain-hydrochloridu:

- 5,28 mg monohydrátu bupivakain-hydrochloridu, což odpovídá 5 mg bupivakain-hydrochloridu,
- glukosu odpovídající 80 mg monohydrátu glukosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

pH roztoku je 4,0 až 6,0.

Osmolalita: 460-486 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Salvudex je určen pro dospělé a děti všech věkových kategorií.

Spinální anestezie při chirurgických a porodnických zákrocích, např. urologické operace a operace na dolních končetinách trvající 2-3 hodiny a operace v oblasti břicha trvající 45-60 minut.

4.2 Dávkování a způsob podání

Salvudex má být podáván pouze lékařem se zkušenostmi s regionální anestézií nebo pod jeho dohledem. Má být použita nejnižší dávka potřebná k dosažení adekvátní anestezie.

Dávkování v následující tabulce 1 je doporučeno jako vodítko pro použití u průměrného dospělého pacienta. V nástupu a trvání anestezie existují interindividuální odchylky. U starších pacientů a pacientek v pokročilém stadiu těhotenství mají být tyto dávky sníženy.

Tabulka 1 Doporučené dávkování

Indikace	Dávka ml	Dávka mg	Nástup účinku min (přibližně)	Délka trvání (přibližně)
Urologické operace	1,5-3 ml	7,5-15 mg	5-8 min	2-3 hodiny
Chirurgické výkony na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	2-3 hodiny

Indikace	Dávka ml	Dávka mg	Nástup účinku min (přibližně)	Délka trvání (přibližně)
Chirurgické výkony v oblasti břicha (včetně císařského řezu)	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	45-60 min

Klinické zkušenosti s dávkami vyššími než 20 mg nejsou v současné době k dispozici.

Spinální injekce má být provedena až po jasné identifikaci subarachnoidálního prostoru lumbální punkcí (míšní jehlou vytéká čirý mozkomíšní mok nebo je viditelný během aspirace). Pokud anestezie selže, je možné provést pouze jeden nový pokus o podání léku do jiné úrovně míchy s použitím menšího objemu přípravku. Důvodem nedostatečného účinku může být špatná distribuce léčiva intratekálně. Pokud se anestezie jeví jako nedostatečná, distribuci přípravku může zlepšit změna polohy pacienta.

Novorozenci, kojenci a děti do 40 kg
Salvudex lze podávat dětem.

Jedním z rozdílů mezi malými dětmi a dospělými je relativně vysoký objem mozkomíšního moku u kojenců a novorozenců, což ve srovnání s dospělými vyžaduje relativně vyšší dávku na kg tělesné hmotnosti k vytvoření stejné úrovně blokády.

Postupy regionální anestezie u dětí mají provádět kvalifikovaní lékaři, kteří jsou obeznámeni s touto populací a technikami.

Dávky v tabulce mají být považovány za doporučení pro použití u pediatrických pacientů. Existují interindividuální odchylky. Faktory ovlivňující konkrétní techniku blokády a individuální požadavky pacienta jsou popsány v odborných učebnicích. Má být použita nejnižší dávka potřebná k dosažení adekvátní anestezie.

Doporučené dávky u novorozenců, kojenců a dětí

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (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

Způsob podání

Pouze intratekální podání. Doporučené místo vpichu je pod L3.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, lokální anestetika amidového typu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je třeba vzít v úvahu obecné kontraindikace související s intratekální anestezí:

- Akutní aktivní onemocnění centrálního nervového systému, jako je meningitida, tumory, poliomyelitida, intrakraniální krvácení.
- Pyogenní infekce kůže v místě lumbální punkce nebo v jeho blízkosti.
- Spinální stenóza a aktivní onemocnění (např. spondylitida, tumor, tuberkulóza) nebo nedávné trauma (např. fraktura páteře).
- Septikemie.
- Perniciózní anémie kombinovaná se subakutní degenerací míchy.
- Kardiogenní nebo hypovolemický šok a srdeční insuficience.

- Poruchy koagulace nebo probíhající antikoagulační léčba.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intratekální anestezii mají provádět pouze lékaři s potřebnými znalostmi a zkušenostmi. Procedury regionální nebo lokální anestezie mají být vždy prováděny na náležitě vybavených pracovištích s odborným personálem. Okamžitě k dispozici má být zařízení a přípravky pro resuscitaci a neustále musí být přítomný anesteziolog.

Je třeba poznamenat, že spinální anestezie někdy může způsobit rozsáhlé blokády s paralýzou mezižebních svalů a bránice, zejména u těhotných žen.

Opatrnosti je třeba u pacientů s AV blokádou stupně II nebo III, protože lokální anestetika mohou snížit vodivost myokardu.

Pacienti v celkově špatném zdravotním stavu v důsledku stárnutí nebo jiných kompromitujících faktorů, jako je pokročilá jaterní nebo renální dysfunkce, vyžadují zvláštní pozornost.

Pacienti léčení antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) mají být pečlivě sledováni a má být zvaženo monitorování EKG, protože účinky na srdce mohou být aditivní.

Intratekální anestezie může vyvolat hypotenzi a bradykardii. Riziko těchto účinků lze snížit například injekčním podáním vazopresorika. Hypotenze má být okamžitě léčena intravenózním podáním sympatomimetika, v případě potřeby opakovaně.

Stejně jako všechna lokální anestetika může bupivakain vyvolat akutní toxické účinky na centrální nervový systém a kardiovaskulární systém, pokud jeho použití vede k vysokým koncentracím v krvi. To je zvláště případ po neúmyslném intravaskulárním podání nebo injekci do vysoce vaskularizovaných oblastí.

V souvislosti s vysokými systémovými koncentracemi bupivakainu byly hlášeny případy ventrikulární arytmie, ventrikulární fibrilace, náhlého kardiovaskulárního kolapsu a úmrtí. Při dávkách obvykle používaných pro intratekální anestezii se vysoké systémové koncentrace neočekávají.

Vzácným, ale závažným nežádoucím účinkem spinální anestezie je prodloužená nebo totální spinální blokáda, která má za následek kardiovaskulární a respirační depresi. Kardiovaskulární deprese je způsobena rozsáhlou blokádu sympatiku, která může vyústit v hypotenzi a bradykardii, případně až v srdeční selhání. Útlum dýchání může být způsoben blokádu nervů inervujících dýchací svaly včetně bránice.

U starších pacientů a pacientek v pokročilém stadiu těhotenství existuje zvýšené riziko vysoké nebo totální spinální blokády, která má za následek kardiovaskulární a respirační depresi. Proto má být u těchto pacientů dávka snížena.

Ve vzácných případech může spinální anestezie způsobit neurologické poškození s parestezií, anestézií, motorickou slabostí a paralýzou. Někdy jsou tato poškození trvalá. Předpokládá se, že neurologická postižení jako je roztroušená skleróza, hemiplegie, paraplegie a neuromuskulární poruchy, nejsou nepříznivě ovlivněny intratekální anestézií, ale vyžadují pozornost. Před zahájením léčby má být zhodnocen poměr přínosu a rizika.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pacientům, kterým jsou podávána jiná lokální anestetika nebo léčivé přípravky strukturálně podobné lokálním anestetikům amidového typu, tj. antiarytmika třídy IB, má být bupivakain podáván s opatrností, protože jejich toxické účinky jsou aditivní.

Specifické interakční studie s lokálními anestetiky a antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) nebyly provedeny, proto se doporučuje opatrnost (viz také bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dá se předpokládat, že bupivakain byl podáván vysokému počtu těhotných žen a žen ve fertilním věku.

Dosud nebyly hlášeny žádné specifické poruchy reprodukčních funkcí, jako např. zvýšený výskyt malformací (viz také bod 5.3 Farmakokinetické vlastnosti).

Ale upozorňujeme, že u pacientek v pokročilém stadiu těhotenství má být dávka snížena o 20-30 % kvůli riziku neonatální respirační deprese, hypotenze a bradykardie (viz také bod 4.4).

Bupivakain přechází placentou. Přestože je koncentrace bupivakainu v pupečníku nižší než koncentrace v séru matky, koncentrace volného bupivakainu zůstanou stejné.

Kojení

Bupivakain je do mateřského mléka vylučován v malých množstvích a perorálně se špatně vstřebává, proto se u kojených dětí nepředpokládají nežádoucí účinky. Po anestezii bupivakainem je tedy možné kojít. Na základě nejnovějších údajů z literatury mohou matky rodící v normálním termínu nebo matky starších dětí kojít, jakmile jsou při vědomí, stabilní a bdělé. Avšak je třeba věnovat pozornost předčasně narozeným dětem a kojencům s rizikem apnoe, hypotonie nebo hypotenze, kteří mohou být na malá množství bupivakainu citlivější, a proto mají být pečlivě monitorováni, zejména během prvních 24 hodin po podání bupivakainu matce.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu bupivakainu na fertilitu člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vedle přímého anestetického účinku mohou mít lokální anestetika i při absenci zjevné toxicity na CNS velmi mírný vliv na mentální funkce a koordinaci a mohou dočasně zhoršit motorické schopnosti a ostražitost.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky vyvolané samotným přípravkem je obtížné odlišit od fyziologických projevů nervové blokády (např. pokles krevního tlaku, bradykardie, dočasná retence moči), účinků způsobených přímo (např. míšní hematoma) nebo nepřímo (např. meningitida, epidurální absces) vpichem jehly nebo účinků souvisejících s cerebrospinálním únikem (např. bolest hlavy po durální punkci).

Informace o příznacích a léčbě akutní systémové toxicity viz bod 4.9 Předávkování.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků jsou seřazeny následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Alergické reakce, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy po durální punkci

	Méně časté	Parestezie, paréza, dysestezie
	Vzácné	Totální spinální blokáda (neúmýslná), paraplegie, paralýza, neuropatie, arachnoiditida
Srdeční poruchy	Velmi časté	Hypotenze, bradykardie
	Vzácné	Srdeční zástava
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Retence moči, inkontinence moči
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalová slabost, bolest zad

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětí jsou podobné jako u dospělých, avšak u dětí může být obtížné rozpoznat časné známky toxicity lokálního anestetika v případech, kdy se blokáda provádí během sedace nebo v celkové anestezii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Akutní systémová toxicita

Bupivakain může vyvolat akutní toxické účinky centrální nervové a kardiovaskulární povahy, pokud je podáván ve vysokých dávkách, zejména pokud je podán intravaskulárně. Je-li přípravek podáván podle doporučení, je nepravděpodobné, že v krvi dojde k dosažení koncentrací dostatečně vysokých k vyvolání systémové toxicity. Jsou-li však současně podávána jiná lokální anestetika, dochází k adici toxických účinků a mohou se objevit systémové toxické reakce. Systémové nežádoucí účinky jsou charakterizovány znecitlivěním jazyka, točením hlavy, závratěmi a třesem, následovanými křečemi a kardiovaskulárními poruchami.

Léčba akutní systémové toxicity

Pokud se projeví známky akutní systémové toxicity nebo totální spinální blokády, je třeba injekční podávání lokálního anestetika ihned přerušit.

Symptomy CNS (křeče, útlum CNS) musí být okamžitě léčeny vhodnou podporou dýchacích cest/respirace a podáním antikonvulziv (barbituráty nebo benzodiazepiny).

Pokud dojde k zástavě oběhu, musí být okamžitě zahájena kardiopulmonální resuscitace. Životně důležité jsou optimalizace okysličení, ventilace a podpora cirkulace, stejně jako léčba metabolické acidózy. V případě srdeční zástavy může úspěšný výsledek vyžadovat dlouhodobé resuscitační úsilí a musí být poskytnuta vhodná léčba podle aktuálních směrnic/protokolů pro podporu životních funkcí. Bezprostředně po zajištění dýchacích cest má být zváženo intravenózní podání 20% emulze lipidů.

Pokud se vyskytne kardiovaskulární deprese (hypotenze, bradykardie), je třeba zvážit vhodnou léčbu intravenózními tekutinami, vazopresory a/nebo inotropními látkami. Dětem mají být podávány dávky přiměřené jejich věku a tělesné hmotnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lokální anestetika, ATC kód: N01BB01

Salvudex obsahuje bupivakain, což je dlouhodobě působící lokální anestetikum amidového typu. Bupivakain reverzibilně blokuje vedení impulsů v nervech inhibicí transportu iontů sodíku přes membránu nervového vlákna. Podobné účinky lze pozorovat také na excitabilních membránách v mozku a srdečním svalu.

Salvudex je určen pro hyperbarickou spinální anestezii. Relativní hustota injekčního roztoku je 1,026 při 20 °C (ekvivalentní k 1,021 při 37 °C) a počáteční distribuce v subarachnoidálním prostoru je výrazně ovlivněna gravitací.

Při spinálním podání se používá nízká dávka, což vede k relativně nízké koncentraci a krátkému trvání anestezie. Spinální bupivakain (bez obsahu glukosy) poskytuje ve srovnání s přípravkem Salvudex (s glukosou) méně předvídatelnou hloubku blokády, ale s delším trváním.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bupivakain má vysokou rozpustnost v tucích. Rozdělovací koeficient olej/voda je 27,5.

Bupivakain vykazuje úplnou a bifazickou absorpci ze subarachnoidálního prostoru s poločasem pro jednotlivé fáze asi 50 minut a 400 minut, s velkými odchylkami. Faktorem určujícím rychlost eliminace bupivakainu je pomalejší fáze absorpce, což vysvětluje, proč je zdánlivý poločas delší než po intravenózním podání.

Absorpce ze subarachnoidálního prostoru je relativně pomalá, což v kombinaci s nízkou dávkou potřebnou pro spinální anestezii vede k relativně nízké maximální plazmatické koncentraci (přibližně 0,4 mg/ml na 100 mg injekčně).

Po intravenózním podání je celková plazmatická clearance přibližně 0,58 l/min, distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 73 l, eliminační poločas 2,7 hodiny a hepatální extrakční poměr přibližně 0,40. Bupivakain je téměř úplně metabolizován játry, především aromatickou hydroxylací na 4-hydroxy-bupivakain a N-dealkylací na PPX, které jsou zprostředkovány cytochromem P450 3A4. Clearance je tedy závislá na průtoku krve játry a aktivitě metabolizujícího enzymu.

Bupivakain prochází placentou a koncentrace nevázaného mepivakainu zůstává u matky a plodu stejná. Celková plazmatická koncentrace je však u plodu nižší kvůli nižšímu stupni vazby na bílkoviny.

Farmakokinetika u dětí je podobná jako u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, akutní a subchronické toxicity neklinické údaje neodhalily žádná jiná zvláštní rizika než ta, která již jsou popsána jinde v tomto dokumentu.

Mutagení a kancerogenní potenciál bupivakainu nebyl stanoven.

Bupivakain prochází placentou. Ve studiích reprodukční toxicity bylo pozorováno snížení přežití potomků potkanů a embryoletalita u králíků při dávkách bupivakainu, které byly pěti- nebo devítinásobkem maximální doporučené denní dávky u člověka. Studie u makaků rhesus naznačila změnu postnatálního chování po expozici bupivakainu při porodu (epidurální infuze).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát glukosy
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přísady k spinálním roztokům se nedoporučují.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého borosilikátového skla hydrolytické třídy s vyznačeným bodem zlomu.
Ampulky jsou uloženy ve vložce a zabaleny v krabičce.
Velikost balení: 5 ampulek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok musí být použit okamžitě po otevření.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel: +371 67083 205
Fax: +371 67083 505
E-mail: grindeks@grindeks.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

01/454/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 11. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 2. 2025