

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma 0,5% injekční roztok

Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma 1% injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma 0,5%

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje trimecaini hydrochloridum 5 mg.

Množství léčivé látky v objemu:	80 ml	250 ml	500 ml
Trimecaini hydrochloridum (0,5%)	400 mg	1250 mg	2500 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 3,09 mg sodíku.

Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma 1%

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje trimecaini hydrochloridum 10 mg.

Množství léčivé látky v objemu:	80 ml	250 ml	500 ml
Trimecaini hydrochloridum (1%)	800 mg	2500 mg	5000 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 2,60 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Všechny druhy místní anestezie, zejména infiltrační, povrchová a svodná.

Součást kardiopulmonální resuscitace nebo komplexní léčby rekurentní setrvalé ventrikulární tachykardie nebo ventrikulární fibrilace, kdy je podáván betablokátor nebo amiodaron nebo trimekain (zejména, ale nejen v případě kontraindikace amiodaronu nebo nereagování na podání betablokátoru či amiodaronu).

4.2. Dávkování a způsob podání

a) Použití při lokální anestezii, obvykle doporučené dávky

Povrchová anestezie

K povrchové anestezii v oftalmologii se používá 1% roztok.

Infiltrační anestezie

Při infiltrační anestezii se používá 0,5% - 1% roztok.

Maximální dávky pro infiltrační anestezii:	0,5% roztok	150 ml/denně
	1% roztok	50 ml/denně

V případě potřeby je možné požadované množství roztoku Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma (0,5% nebo 1%) naředit izotonickým roztokem chloridu sodného na požadovanou koncentraci.

Svodná anestezie

Ke svodné anestezii se používá 1% roztok (do 50 ml/den).

Pediatrická populace

Lokální anestezie u dětí

Dávky anestetika jsou stejné jako u dospělých pacientů s příslušným přepočtem na nižší tělesnou hmotnost s tím, že je nutné používat co nejnižší účinné koncentrace. Maximální doporučená dávka je 7 mg trimekainu/kg tělesné hmotnosti s přidavkem adrenalinu (1: 200 000) nebo 4,5 mg/kg bez přidavku adrenalinu. U dětí je možné provádět svodnou anestezii přibližně od 3 - 4 let. Vždy je třeba individuálně posoudit, zda je dítě schopno daný typ zákroku zvládnout.

b) Použití při terapii a profylaxi komorové tachykardie nebo komorové fibrilace

U komorové tachykardie se podá pomalu (během 2 - 3 minut) 50 - 200 mg (1,0 - 1,5 mg/kg) i.v. podle individuálního stavu pacienta. Nedostaví-li se efekt na tachykardii, lze opakovat za 3 - 5 minut do celkové dávky 3 mg/kg. Poté následuje dlouhodobá infuze rychlostí 1,5 - 4 mg/min podle odpovědi pacienta. Nepřekračovat trvání infuze nad 12 hodin (toxická dávka).

Při kardiopulmonální resuscitaci při opakující se fibrilaci komor se podává dávka 1 mg/kg tělesné hmotnosti i.v. před opakovanou defibrilací.

Profylakticky během transportu pacienta s infarktem myokardu do nemocnice a jako prevence závažných arytmií a časné komorové fibrilace v prvních 24 hodinách u akutního infarktu myokardu lze podat trimekain jako i.v. bolus 50 - 80 mg či infuzi 3 - 4 mg/min., event. je možné i.m. podání 250 - 300 mg trimekainu (25 - 30 ml 1% roztoku).

Pediatrická populace

Antiarytmické dávkování u dětí

Úvodní dávka 1 mg/kg i.v. bolus (maximálně 100 mg/dávka). Pokud není do 15 min. zahájeno infuzní podávání, je možné podat další i.v. bolus v dávce 0,5 - 1 mg/kg. Maximálně lze takto v opakované bolusové i.v. dávce podat 3 - 5 mg/kg trimekainu, léčba pak pokračuje infuzní aplikací 8 - 50 µg/kg/min.

c) Dávkování u zvláštních populací

Starší osoby

Nižší dávky a pomalejší rychlost infuze je nutno použít u osob ve věku 65 let nebo starších, u komorové tachykardie infuzi jen 2 mg/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater, zvláště u cirhózy jater, je třeba použít nižší dávky a pomalejší rychlost infuze.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U poruchy funkce ledvin není třeba dávky měnit.

Nižší dávky a pomalejší rychlost infuze je nutno použít:

- u kardiogenního šoku, u síňových arytmií, u A-V blokády
- u mírného městnavého srdečního selhávání (vyšší dávky mohou vyvolat závažnou hypotenzi), u pacientů se závažným městnavým srdečním selháváním volíme jen poloviční úvodní dávku a nižší rychlost infuze
- s opatrností lze použít u hemodynamicky stabilních žen v těhotenství

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jiná amidová lokální anestetika, asystolie, bradykardie, síňové arytmie, síňokomorové bloky, kardiogenní šok, hypovolémie, hypotenze, porfyrie, maligní hypertermie v anamnéze.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při předávkování a dále při chybném intravazálním podání dávky vzniká toxická reakce.

U citlivých osob se může po podání vyvinout alergická reakce.

Komorové tachykardie u dětí jsou relativně časté a trimekain je při nich i u dětí účinný (včetně idiopatických komorových tachykardií).

Systémová toxicita (CNS, kardiovaskulární) trimekainu u dětí je vyšší a riziko komplikací je větší a to zvláště u dětí do jednoho roku života. Při použití trimekainu je tedy třeba zvýšit pozornost.

Zvýšenou pozornost je třeba věnovat u dětí i při použití trimekainu při lokální anestezii a při epidurální anestezii.

Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma 0,5%

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 3,09 mg sodíku, což odpovídá 0,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma 1%

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 2,60 mg sodíku, což odpovídá 0,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vyšší dávky přípravku mohou zvyšovat účinnost a toxicitu antiarytmik, kardiotonik, vasodilancí a antihypertensiv a zvyšovat negativně inotropní efekt betablokátorů. Plazmatickou hladinu trimekainu zvyšují betablokátory, cimetidin a halotan, snižují ji barbituráty, fenytoin a rifampicin. Místně anestetický účinek je též snižován glukózou, kalciumem a vazodilancí.

Léky navozující hypokalemii snižují antiarytmický efekt trimekainu; propranolol snižuje plazmatickou clearanci trimekainu snížením jaterního průtoku; glukagon, isoprenalin a fenobarbital zvyšují eliminaci trimekainu zvýšením jaterního průtoku.

Není žádná interakce s účinky heparinu.

K rychlejšímu nástupu a pro delší účinek i multifaktoriální působení se k místní anestezii, a to zejména spinální, s výhodou využívá kombinace trimekainu s bupivakainem, s opioidy ze skupiny fentanylu, s alfa-2 antagonisty, jako např. klonidinem apod.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici dostatečné epidemiologické údaje o bezpečnosti trimekainu během těhotenství a kojení. Vzhledem k tomu, že prochází placentou, je doporučováno zohlednit poměr rizika možných nežádoucích účinků a prospěchu z jeho užití. V případě podání se doporučuje dávku redukovat. Na základě zkušeností se však zdá, že riziko výskytu kongenitálních malformací u dětí, které se narodily matkám, u kterých byl během těhotenství použit trimekain, je malé.

Protože trimekain je vylučován do mateřského mléka, je doporučováno zohlednit poměr rizika možných nežádoucích účinků a prospěchu z jeho užití. V případě podání se doporučuje dávku redukovat.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k možným nežádoucím centrálně nervovým a kardiovaskulárním účinkům se nedoporučuje vykonávat činnost vyžadující zvýšenou pozornost.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou řazeny podle frekvence za použití následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence výskytu
Poruchy nervového systému	Tremor, kóma, křeče, somnolence, hyporeflexie, kovová chuť v ústech, nystagmus	vzácné
Psychiatrické poruchy	Vzrušení, neklid, zmatenost, logorhea	vzácné
Srdeční poruchy	Hypotenze, zástava oběhu	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	vzácné
Poruchy oka	Poruchy vidění	vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Nepravidelné dýchání, apnoe	vzácné
Poruchy imunitního systému	Anafylaktický šok, alergická reakce kožní a na sliznici	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení, erytém v místě aplikace	vzácné

Při chybném intravazálním podání dávky určené k extravazální místní anestezii vzniká toxická reakce. Její intenzita úzce závisí na velikosti podané dávky. Dominují příznaky ze strany CNS, myokardu, hemodynamiky: vzrušení, neklid, logorea, lehká zmatenost, poruchy vidění, tinitus, kovová chuť v ústech, nystagmus, chvění až třes končetin. Při těžké reakci nastoupí spavost, hyporeflexie, kóma, poruchy dýchání až apnoe, často doprovázené křečemi. Může však zcela chybět fáze excitace a křečí. Rychlá ztráta vědomí a náhlá zástava oběhu nejsou výjimkou.

Alergické reakce jsou vzácné. Jejich nejčastějším projevem je vývoj anafylaktického šoku nebo kožní a slizniční projevy. Léčba alergických reakcí je stejná jako u anafylaktických příhod obecně: zvýšená poloha dolních končetin, doplnění objemu, vazopresory, glukokortikoidy, antihistaminika, kalcium, inhalace kyslíku.

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 adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

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

4.9. Předávkování

Neúměrně vysoké dávky trimekainu mohou mít toxické účinky na CNS, periferní nervový systém a kardiovaskulární systém. Projevy předávkování jsou stejné jako nežádoucí účinky, stejná je i jejich léčba:

Mírné excitační stavy reagují příznivě na diazepam i.v. V závažných případech křečí je indikována navíc svalová relaxace s umělou plicní ventilací. Hypotenze reaguje příznivě na doplnění kolujícího objemu rychlou infuzí, na efedrin, popřípadě dihydroergotamin jednorázově nebo dopamin v infuzi. Při náhlé zástavě oběhu se zahájí kardiopulmonální resuscitace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lokální anestetika amidového typu. ATC kód: N01BB

Transmembránové iontové gradienty jsou na membránových rozhraních udržovány sodíkovou pumpou. Obdobné pochody probíhají na membránách buněk srdečního svalu. Funkce sodíkových kanálů jsou ovlivňovány lokálními anestetiky, která se váží na receptory blízko intracelulárního

vyústění kanálu a blokují kanál v závislosti na čase a velikosti napětí. Jestliže je k nervovému vláknu aplikováno lokální anestetikum, pak se práh pro excitaci zvyšuje, vedení impulsů zpomaluje. Všechny tyto účinky jsou způsobeny vazbou lokálního anestetika na sodíkové kanály. Je-li sodíkový proud blokován v úseku nervu přesahujícím určitou kritickou délku, není přes takto blokovanou oblast propagace impulsu možná.

Zvýšení extracelulárního kalcia působení lokálních anestetik částečně antagonizuje. Naopak zvýšení extracelulárního draslíku depolarizuje membránový potenciál a usnadňuje vznik inaktivovaného stavu. Tím se účinek anestetik zvýší. Trimekain patří mezi amidová lokální anestetika. Ve srovnání s prokainem má přibližně dvojnásobnou účinnost a vzhledem k tomu, že nepatří do stejné chemické skupiny jako prokain, nemá s ním zkříženou alergii.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

- a) Chemická struktura lokálních anestetik se skládá z lipofilní skupiny (aromatického jádra) na jedné straně a ionizovatelného konce na straně druhé. Oba konce molekuly trimekainu jsou spojeny řetězcem obsahujícím amidovou skupinu. Účinek obecně závisí na poměru rozpustnosti ve vodě a v tucích. Určitá rozpustnost ve vodě je nutná pro difuzi do tkání, rozpustnost v tucích je důležitá pro interakci s receptorem. Rozpustnost závisí i na pH prostředí. Stupněm ionizace se vysvětluje zkušenost, že existuje nízká účinnost v zánětlivé tkáni, kde nižší pH zvyšuje ionizaci.
- b) Biotransformace probíhá v játrech, kde je trimekain metabolizován, a vylučuje se pak ledvinami z 10 % nezměněn a z 90 % ve formě metabolitů. Biologický poločas je přibližně 90 minut. Vážnější redukce jaterní funkce patologickým procesem může biologický poločas významně prodloužit. Léčivá látka prochází hematoencefalickou a placentární bariérou. Kyselé pH tkáně při zánětu snižuje jeho účinnost, alkalemie jeho působení mírně zvyšuje.
- c) Anestetický účinek nastupuje do 15 minut po podání a trvá 60 - 90 minut. Přidání adrenalinu k roztoku v dávce 1: 200 000 zvyšuje terapeutický index a tím i jednorázovou maximální dávku.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (LD_{50}) trimekain-hydrochloridu u myši je okolo 50 mg/kg i.v., 295 mg/kg s.c., 172 mg/kg i.p., u králíka cca 95 mg/kg i.p. a potkana cca i.m. 450 mg/kg i.m.. Speciální toxikologické studie ani reprodukční toxicita nebyly prováděny, jeden z metabolitů (trimethylanilin) však vykazuje genotoxické účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

V indikacích, při kterých se používá přípravek Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma, se jako příměsi používají pouze vasokonstriční látky. Při jejich použití nejsou známy žádné fyzikálně-chemické inkompatibility.

6.3. Doba použitelnosti

V neporušeném obalu 1 rok.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění izotonickým roztokem NaCl byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 - 8 °C, pokud otevření/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahev v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Skleněná infuzní láhev s pryžovou zátkou a kovovým uzávěrem.

Velikost balení: 1x 80 ml, 1x 250 ml, 1x 500 ml

10x 80 ml, 20x 80 ml, 10x 250 ml, 10x 500 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku (a pro zacházení s ním)

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Parenterální přípravek je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat. Pokud jsou viditelné pevné částice, nebo byl-li obal porušen, přípravek se nesmí aplikovat.

Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEAPHARMA, a.s., Třeboňská 229, 373 63 Ševětín, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma 0,5%: 01/229/95-A/C

Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma 1%: 01/229/95-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 4. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 5. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 8. 2018