

Příbalová informace

**Informace pro použití, čtěte pozorně!**

### **MARCAINE 0,5%**

injekční roztok

(bupivacaini hydrochloridum)

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie

Výrobce

Recipharm Monts, 372 60 Monts, Francie

Složení

*Léčivá látka:* bupivacaini hydrochloridum 5,0 mg v 1 ml injekčního roztoku.

*Pomocné látky:* chlorid sodný, roztok hydroxidu sodného a voda na injekci.

Sterilní roztoky neobsahují konzervační látky.

Indikační skupina

Lokální anestetikum.

Charakteristika

Bupivakain je přibližně čtyřikrát účinnější než lidokain. V koncentraci 5 mg/ml má dlouhodobý účinek; 2-5 hodin po podání jednorázové epidurální injekce a až 12 hodin při blokadě periferního nervu. Nástup účinku je pomalejší než v případě lidokainu, zvláště při blokadě velkých nervů. Při použití nižších koncentrací (2,5 mg/ml či méně) je patrně slabší ovlivnění motorických nervů a zkrácení účinku. Nižší koncentrace mohou být s výhodou použity při dlouhodobé analgezii, např. v průběhu porodu nebo po operaci.

Farmakokinetické údaje

Bupivakain má hodnotu disociační konstanty ( $pK_a$ ) = 8,2 a hodnotu rozdělovacího koeficientu ( $D$ ) = 346; 25°C n-oktanol/fosfátový pufr pH 7,4. Aktivita metabolitů bupivakainu je nižší než aktivita bupivakainu.

Plazmatická koncentrace bupivakainu závisí na podané dávce, způsobu podání a vaskularizaci místa aplikace.

Bupivakain vykazuje úplnou absorpci bifázického charakteru z epidurálního prostoru s poločasem absorpce 7 minut, resp. 6 hodin. Pomalejší fáze absorpce je limitujícím faktorem pro eliminaci bupivakainu. Zdánlivý eliminační biologický poločas po epidurální aplikaci je delší než po intravenózní aplikaci.

Bupivakain má hodnotu celkové plazmatické clearance ( $Cl_p$ ) 0,58 l/min, hodnotu distribučního objemu v ustáleném stavu ( $V_{d_{ss}}$ ) 73 l, eliminační biologický poločas ( $t_{1/2}$ ) 2,7 h a střední hepatální extrakční poměr ( $E_H$ ) 0,38 po intravenózním podání. V plazmě je z 96 % vázán, především na kyselý  $\alpha$ -1-glykoprotein. Clearance bupivakainu je téměř úplně zprostředkována jaterním metabolismem a závislá spíše na aktivitě jaterních enzymů než na průtoku krve játry.

Farmakokinetika bupivakainu u dětí od 1-7 roků je podobná farmakokinetice u dospělých.

Vzestup celkové plazmatické koncentrace byl pozorován v průběhu kontinuální epidurální infuze. Je to důsledek zvýšení koncentrace kyselého  $\alpha$ -1-glykoproteinu v plazmě po operaci. Podíl farmakologicky aktivní volné frakce léčiva je podobný před operací i po operaci.

Bupivakain snadno přechází přes placentární bariéru a brzy je dosaženo rovnovážné koncentrace volné frakce. Stupeň vazby na plazmatické proteiny u plodu je menší, což má za následek celkově nižší plazmatické koncentrace na straně plodu. Koncentrace bupivakainu v mateřském mléce jsou nižší než plazmatické koncentrace u matky.

Bupivakain je intenzivně metabolizován v játrech, především hydroxylací aromatického kruhu na 4-hydroxybupivakain a N-dealkylací na pipekolylylidin (PPX). Obě reakce jsou zprostředkovány isoenzymy 3A4 cytochromu P450. V průběhu 24 hodin se exkretuje do moči asi 1 % z podané dávky bupivakainu v nezměněné formě a asi 5 % jako N-dealkylovaný metabolit PPX. Plazmatické koncentrace PPX a 4-hydroxybupivakainu v průběhu kontinuálního podání jsou ve srovnání s bupivakainem nízké.

#### Indikace

Chirurgická anestezie – prolongované nervové blokády a epidurální anestezie. Léčba akutní bolesti, např. léčba pooperační a porodní bolesti.

#### Kontraindikace

Přípravek je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na lokální anestetika amidového typu a látky strukturálně podobné, např. methylester kyseliny 4-hydroxybenzoové (methylparaben), nebo na ostatní složky přípravku.

Přípravek je kontraindikován pro intravenózní regionální anestezii (Bierův blok), protože neúmyslné prosakování bupivakainu do systémového oběhu může vyvolat systémové toxické projevy.

#### Nežádoucí účinky

##### Všeobecné:

Profil nežádoucích účinků přípravku MARCAINE je podobný jako u jiných dlouhodobě účinných lokálních anestetik. Nežádoucí účinky léčiva lze přitom těžko odlišit od fyziologických projevů nervové blokády, např. pokles krevního tlaku, bradykardie, přímých vlivů, např. traumatizace nervu, nebo nepřímých projevů, např. epidurální absces způsobený injekční jehlou. Neurologické poškození je vzácnou, nicméně dobře známou komplikací regionální, zvláště epidurální a subarachnoidální anestezie.

##### Velmi časté >1/10

Cévní poruchy: hypotenze  
Gastrointestinální poruchy: nausea

##### Časté >1/100 <1/10

Poruchy nervového systému: parestézie, závratě  
Srdeční poruchy: bradykardie  
Cévní poruchy: hypertenze  
Gastrointestinální poruchy: zvracení  
Poruchy ledvin a močových cest: retence moči

##### Méně časté

##### >1/1000 <1/100

Poruchy nervového systému: příznaky toxicity na CNS (křeče, cirkumorální parestézie, necitlivost jazyka, poruchy vidění a slyšení (hyperakusie), ztráta vědomí, třes, zvonění v uších, dysartrie)

##### Vzácné <1/1000

Poruchy imunitního systému: alergické reakce, anafylaktická reakce/šok  
Poruchy nervového systému: neuropatie, poranění periferních nervů, zánět pavučnice, paréza a paraplegie  
Oční poruchy: diplopie  
Srdeční poruchy: zástava srdce, srdeční arytmie  
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: útlum dechu

#### Akutní systémová toxicita:

Projevy systémové toxicity zahrnují symptomatologii centrálního nervového systému a systému kardiovaskulárního. Tyto reakce jsou způsobeny vysokými plazmatickými koncentracemi lokálního anestetika, které mohou být dosaženy po náhodné intravaskulární aplikaci, předávkování nebo výjimečně rychlé absorpci ze silně vaskularizované oblasti (viz Upozornění). Centrální projevy jsou společné pro všechna lokální anestetika amidového typu, zatímco kardiální projevy jsou více závislé na typu léčiva, kvalitativně i kvantitativně.

Centrální projevy toxicity obvykle předcházejí projevům kardiovaskulárním. Výjimku tvoří nemocní v celkové anestezii nebo pacienti tlumení barbituráty nebo benzodiazepiny.

K projevům toxicity vyvolaným účinkem anestetika na centrální nervový systém patří příznaky s odstupňovanou závažností. Počínající symptomy zahrnují poruchy vidění a hyperakusie, sníženou cirkumorální citlivost, závratě, pocit opojení a parestézie. V některých případech pacient udává zvonění v uších. Závažnější symptomy, které předcházejí nástupu generalizovaných křečí, zahrnují dysartrii, svalový třes a svalové záškuby. Tyto známky nesmí být nikdy přehlédnuty. Obvykle následuje závažná porucha vědomí se záchvatem tonicko-klonických křečí trvajícím několik sekund až minut. V průběhu křečí se rychle vyvíjí hypoxie a hyperkapnie jako výsledek zvýšené svalové aktivity a zhoršené plicní ventilace. V těžkých případech se objevuje apnoe. Rozvíjí se metabolická a respirační acidóza, hypokalcémie a hypoxie, které zvyšují toxický účinek lokálního anestetika.

K obnovení vitálních funkcí však může dojít rychle, což je výsledkem rychlé redistribuce farmaka z centrálního nervového systému, následné metabolizace a vylučování (pokud nebyly aplikovány vysoké dávky lokálního anestetika).

Kardiovaskulární projevy systémové toxicity lze pozorovat v těžkých případech a obvykle jim předcházejí centrální příznaky toxicity. U pacientů utlumených sedativy nebo při současně aplikaci celkových anestetik mohou centrální příznaky toxicity chybět. Výsledkem vysokých systémových koncentrací lokálního anestetika je hypotenze, bradykardie, arytmie a někdy i srdeční zástava. Vzácně došlo k srdeční zástavě při vysokých koncentracích lokálního anestetika i bez předchozích centrálních projevů systémové toxicity.

U dětí je někdy obtížné zjistit časný projev toxicity v případech, že regionální blokáda je prováděna v celkové anestezii.

#### Léčba akutní toxicity

V případě akutních toxických projevů je nutné okamžitě přerušit aplikaci lokálního anestetika.

V případě křečí je nutné zahájit antikonvulzivní léčbu. K hlavním zásadám patří: oxygenoterapie, potlačení křečí a podpora systémového oběhu. V nezbytných případech zavádíme řízenou ventilaci. Antikonvulziva podáváme intravenózně, pokud křeče trvají déle než 15-20 sekund (např. thiopental, diazepam a midazolam). Podání svalových relaxancií je možné až po podání antikonvulziv po navození dostatečné poruchy vědomí (např. succinylcholinjodid, vecuronium, rocuronium, atd.). Možnost tracheální intubace a umělé plicní ventilace je podmínkou jejich použití.

Dojde-li k poruchám oběhového systému (hypotenze, poruchy srdečního rytmu – bradykardie i tachykardie) nebo k zástavě oběhu, postupuje se podle platných doporučení pro neodkladnou resuscitaci, podávají se nitrožilně tekutiny, vazopresory a/nebo inotropika. Poruchy srdečního rytmu se léčí symptomaticky podle obvyklých zásad. Hlavní význam při léčbě toxicity má optimalizace ventilace, tj. zabránit hypoxii a/nebo hyperkapnii, úprava náplně oběhového systému (nastolení euolemie) a léčba acidózy, protože hypoxie a acidóza zvyšují systémovou toxicitu lokálních anestetik. Dojde-li k zástavě oběhu, může být nezbytná dlouhodobá resuscitace.

#### Dávkování a způsob podávání

##### Dospělí a děti od 12 roků

Následující tabulka shrnuje doporučené dávkování přípravku pro nejčastější techniky regionální anestezie. Dávky uvedené v tabulce je třeba považovat za potřebné k vyvolání účinné nervové blokády u dospělého člověka a jsou určitým návodem pro použití přípravku. Faktory ovlivňující jednotlivé nervové blokády jsou popsány v odborných učebnicích. Při dlouhodobé blokáde podáváním infuze či intermitentních injekcí je třeba mít na paměti, že se zvyšuje riziko projevů celkové toxicity i lokální neurotoxicity.

Vedle těchto doporučení je k výpočtu požadované dávky anestetika důležitá zkušenost lékaře a znalost fyzického stavu pacienta. Měla by být použita nejnižší dávka anestetika potřebná k vyvolání dostatečné anestezie. Existují individuální rozdíly v nástupu a trvání anestezie. Trvání anestezie může být prodlouženo při podání roztoků anestetika s adrenalinem.

Pozor! Existuje riziko systémových účinků adrenalinu při použití velkých objemů roztoků anestetika s adrenalinem.

Doporučené dávkování pro dospělé

Druh blokády	Koncentrace přípravku		Dávka		Nástup účinku	Trvání účinku
	[mg/ml]	[%]	[ml]	[mg]	[min]	[h]
<b>Chirurgická anestezie</b>						
<b>Lumbální epidurální blok<sup>1)</sup></b> chirurgie	2,5	0,25	30-60	75-150	10-20	3-5
	5,0	0,5	15-30	75-150	15-30	2-3
<b>Lumbální epidurální blok<sup>1)</sup></b> Sectio Caesarea	5,0	0,5	15-30	75-150	15-30	2-3
<b>Thorakální epidurální blok<sup>1)</sup></b> - chirurgie	2,5	0,25	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	0,5	5-10	25-50	10-15	2-3
<b>Kaudální epidurální blok<sup>1)</sup></b>	2,5	0,25	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	0,5	20-30	100-150	15-30	2-3
<b>Blokády velkých nervů<sup>2)</sup></b> (např. plexus brachialis, n. femoralis, n. ischiadicus)	5,0	0,5	10-35	50-175	15-30	4-8
<b>Regionální blokády</b> (např. blokády malých nervů a infiltrace)	2,5	0,25	<60	<150	1-3	3-4
	5,0	0,5	≤30	≤150	1-10	3-8
<b>Léčba akutní bolesti</b>						
<b>Lumbální epidurální blok – intermitentní injekce<sup>3)</sup></b> (např. léčba pooperační bolesti)	2,5	0,25	6-15 min. interval 30 min	15-37,5 min. interval 30 min	2-5	1-2
	- kontinuální infuze <sup>4)</sup>	1,25	0,125	10-15/h	12,5-18,8/h	-
<b>- kontinuální infuze<sup>4)</sup></b> (léčba porodní bolesti)	2,5	0,25	5-7,5/h	12,5-18,8/h	-	-
	1,25	0,125	5-10/h	6,25-12,5/h	-	-
<b>Thorakální epidurální blok - kontinuální infuze</b>	1,25	0,125	5-10/h	6,3-12,5/h	-	-
	2,5	0,25	4-7,5/h	10-18,8/h	-	-
<b>Intraartikulární blok<sup>5)</sup></b> (např. po artroskopii kolena)	2,5	0,25	≤40	≤100	5-10	2-4 h po výplachu
<b>Regionální blokády</b> (např. blokády malých nervů a infiltrace)	2,5	0,25	≤60	≤150	1-3	3-4

1) Včetně testovací dávky

2) Dávku pro blokády velkých nervů je třeba upravit podle místa aplikace a klinického stavu pacienta

3) Celkově maximálně 400 mg bupivakainu za 24 hodin

4) Často v kombinaci s vhodným opioidem

5) Pokud je bupivakain používán u téhož pacienta i pro jiné techniky, nesmí celková dávka překročit 150 mg

Obecně platí, že chirurgická anestezie (např. epidurální podání) vyžaduje vyšší koncentraci a dávku lokálního anestetika. Pokud je požadována méně intenzivní nervová blokáda (např.

útlum porodní bolesti), používají se nižší koncentrace anestetika. Objem podaného anestetika má vliv na rozsah anestezie.

Při aplikaci přípravku je nezbytné vyhnout se intravaskulární aplikaci, která je spojena s akutní toxickou reakcí. Před aplikací i v průběhu aplikace se doporučuje pečlivě provádět aspiraci. Pokud se podává velká dávka, např. při epidurální blokádě, doporučuje se podat testovací dávku 3-5 ml bupivakainu s adrenalinem. Náhodnou intravaskulární aplikaci lze dobře rozpoznat podle dočasného zvýšení tepové frekvence. Náhodná subarachnoidální aplikace se projeví subarachnoidální blokádou. Před podáním hlavní dávky je vhodné znovu provést aspiraci, dávku aplikovat pomalu rychlostí 25-50 mg/min nebo v postupně se zvyšujících dávkách za stálého sledování vitálních funkcí a slovního kontaktu s pacientem. Objeví-li se toxické příznaky, injekci okamžitě přerušit.

Současné poznatky ukazují, že 400 mg bupivakainu aplikovaného v průběhu 24 hodin představuje dobře tolerovanou dávku u průměrného dospělého člověka.

Děti od 1 do 12 roků:

Doporučené dávkování pro děti

Druh blokády	Koncentrace přípravku		Dávka		Nástup účinku	Trvání účinku
	[mg/ml]	[%]	[ml/kg]	[mg/kg]	[min]	[h]
<b>Léčba akutní bolesti (per- a pooperační)</b>						
<b>Kaudální epidurální blok</b>	2,5	0,25	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
<b>Lumbální epidurální blok</b>	2,5	0,25	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
<b>Thorakální epidurální blok</b>	2,5	0,25	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

Dávky uvedené v tabulce je třeba považovat za doporučené pro použití v pediatrii. Existují však individuální rozdíly. U dětí s velkou tělesnou hmotností je často třeba postupně snižovat dávku a vycházet přitom z ideální tělesné hmotnosti. Faktory ovlivňující jednotlivé nervové blokády jsou popsány v odborných učebnicích.

Dávku potřebnou pro děti je nutné vypočítat na základě znalosti tělesné hmotnosti až do dávky 2 mg/kg.

Upozornění

Byly hlášeny případy srdeční zástavy či úmrtí v průběhu podávání bupivakainu do epidurálního prostoru či blokádě periferních nervů. V některých případech je resuscitace těchto pacientů obtížná či prakticky nemožná i při správné a okamžité intervenci.

Podobně jako jiná anestetika může i bupivakain vyvolat centrální a kardiovaskulární projevy akutní toxicity, pokud je podáván tak, že je dosaženo vysokých plazmatických koncentrací anestetika, např. při nezamýšlené intravaskulární aplikaci nebo při aplikaci v místech s bohatou vaskulaturou. V důsledku vysokých plazmatických koncentrací bupivakainu byly hlášeny komorové arytmie, fibrilace, náhlé srdeční selhání a smrt.

Postupy regionální anestezie by měly být vždy prováděny na adekvátně personálně a materiálně vybaveném pracovišti. Okamžitě dostupná musí být léčiva, přístroje a pomůcky nutné pro neodkladnou resuscitaci a monitorování pacienta. Stejně tak by měl být zajištěn přístup do cévního řečiště ještě před zahájením anestezie, zvláště tam, kde se plánuje zavedení rozsáhlejšího bloku. Ošetřující personál by měl být obeznámen s postupy diagnostiky a léčby projevů nežádoucích účinků, systémové toxicity a jiných komplikací.

Blokády velkých nervů mohou být spojeny s potřebou aplikovat velké objemy lokálního anestetika v místech s bohatou vaskulaturou a/nebo v místech s vyšším rizikem systémové absorpce, což může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací léčiva.

Regionální anestezie je často považována za optimální anesteziologický přístup, nicméně některé skupiny pacientů vyžadují speciální pozornost, aby se snížilo riziko závažných nežádoucích účinků:

- starší pacienti a pacienti v celkově špatném zdravotním stavu
- pacienti s částečnou nebo kompletní blokádou převodního systému, neboť lokální anestetika mohou zpomalovat srdeční vedení
- pacienti s pokročilým poškozením jater a závažnou ledvinovou dysfunkcí
- pacientky v pokročilém stádiu těhotenství

pacienti léčení antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) by měli být pečlivě sledováni a monitorováno EKG, neboť kardiální účinky obou skupin léčiv jsou aditivní

Některé techniky regionální anestezie mohou být spojeny s výskytem závažných nežádoucích účinků bez ohledu na použité anestetikum:

- centrální blokády mohou vyvolat kardiorespirační útlum, zvláště pokud je současně přítomna hypovolémie. Epidurální anestezii je třeba volit opatrně u pacientů s kardiovaskulárními poruchami.
- retrobulbární injekce lokálního anestetika mohou občas dosáhnout lebečního subarachnoidálního prostoru a způsobit dočasnou slepotu, kardiovaskulární kolaps, apnoe, křeče apod. Tato komplikace musí být včas diagnostikována a neodkladně léčena.
- retro- a peribulbární injekce lokálního anestetika může vyvolat trvalou dysfunkci očních svalů. Primární příčinou je traumatické a/nebo lokální toxické poškození svalů a/nebo nervů.

Závažnost tkáňové reakce je závislá na stupni traumatického poškození, anestetika a trvání expozice. Z tohoto důvodu by měla být použita nejnižší účinná koncentrace a dávka lokálního anestetika. Vazokonstrikční přísada a další aditiva mohou tkáňovou reakci dále zhoršovat, a proto by se měly používat jen, pokud jsou indikovány. Injekce anestetika v oblasti hlavy a krku mohou být nezamýšleně aplikovány do artérie a mohou tak okamžitě vyvolat mozkové příznaky i při nízkém dávkování.

- paracervikální blokáda může někdy způsobit bradykardii/tachykardii plodu, a proto je z hlediska plodu nutné kontinuálně monitorovat srdeční akci plodu. Paracervikální blokáda při porodu je kontraindikována při známkách hrozící hypoxie plodu (zkalená plodová voda, suspektní kardiokografický záznam).

Epidurální anestezie může vyvolat hypotenzi a bradykardii. Riziko těchto komplikací lze snížit podáním infuze krystaloidů, koloidů nebo vazokonstrikčních látek. Urgentně lze hypotenzi zvládnout intravenózním podáním efedrinu v dávce 5-10 mg, a to i opakovaně, pokud je třeba. Dávky efedrinu pro děti je třeba upravit úměrně věku a tělesné hmotnosti.

Pokud je bupivakain podáván jako intrartikulární injekce, je třeba postupovat velmi opatrně, pokud lze předpokládat čerstvé intrartikulární trauma, resp. obnažení větších kloubních ploch chirurgickým zákrokem, což může urychlit absorpci a vést k vzestupu plazmatických koncentrací anestetika.

Bupivakain byl podáván velkému počtu těhotných žen i ženám ve fertilním věku. Nebylo přitom zaznamenáno žádné specifické poškození reprodukčních vlastností, např. vyšší incidence malformací.

Vysoká dávka lokálního anestetika podaná ženám v průběhu spontánního porodu při paracervikální analgezií může navodit bradykardii plodu (negativně chronotropní účinek lokálního anestetika na myokard plodu a vazokonstrikce uterinních cév).

Bupivakain se podobně jako jiná lokální anestetika vylučuje do mateřského mléka, ale toto množství je tak malé, že neohrožuje kojence.

### Předávkování

Při náhodné intravaskulární aplikaci přípravku jsou systémové toxické projevy zřejmé v průběhu několika sekund až minut. Při předávkování je v závislosti na místě aplikace dosaženo maximálních plazmatických koncentrací asi v průběhu 15-60 minut od podání a projevy systémové toxicity nastupují tedy později.

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

#### Varování

Přípravek nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.  
Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Rozpustnost bupivakainu ve vodných roztocích s aktuální aciditou  $\text{pH} > 6,5$  je omezená. Při mísení s alkalicky reagujícími roztoky, např. uhličitany, může dojít k precipitaci bupivakainu. Sterilní roztoky jsou určeny pro jednorázové použití. Vhodným roztokem na ředění je např. sterilní isotonický roztok chloridu sodného.

Nespotřebovaný podíl a odpad (např. léčivo s prošlou dobou použitelnosti) je nutné bezpečně zlikvidovat podle platných předpisů. Resterilizace přípravku se nedoporučuje.

#### Balení:

Jednodávkové lahvičky, 5x20 ml v jednom balení.

Datum poslední revize textu: 27.1.2010