

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Marcaine 5 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje bupivacaini hydrochloridum 5,0 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml přípravku obsahuje 3,15 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý sterilní isotonický vodný injekční roztok. Roztok neobsahuje konzervační látky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Chirurgická anestezie u dospělých a dospívajících od 12 roků
- Léčba akutní bolesti u dospělých a dětí od 1 roku

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

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 bloádě 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. Má 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 epinefrinem (adrenalinem).

Pozor! Existuje riziko systémových účinků epinefrinu při použití velkých objemů roztoků anestetika s epinefrinem.

Tabulka 1 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 blokáda<sup>1)</sup></b><br>chirurgie                                                | 5,0                   | 0,5   | 15-30                        | 75-150                          | 15-30         | 2-3               |
| <b>Lumbální epidurální blokáda<sup>1)</sup></b><br>císařský řez                                             | 5,0                   | 0,5   | 15-30                        | 75-150                          | 15-30         | 2-3               |
| <b>Thorakální epidurální blokáda<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 blokáda<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><br>(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 blokáda – intermitentní injekce<sup>3)</sup></b><br>(např. léčba pooperační bolesti) | 2,5                   | 0,25  | 6-15 min.<br>interval 30 min | 15-37,5 min.<br>interval 30 min | 2-5           | 1-2               |
| - kontinuální infuze <sup>4)</sup>                                                                          | 1,25                  | 0,125 | 10-15/h                      | 12,5-18,8/h                     | -             | -                 |
|                                                                                                             | 2,5                   | 0,25  | 5-7,5/h                      | 12,5-18,8/h                     | -             | -                 |
| - kontinuální infuze <sup>4)</sup><br>(útlum porodní bolesti)                                               | 1,25                  | 0,125 | 5-10/h                       | 6,25-12,5/h                     | -             | -                 |
| <b>Thorakální epidurální blokáda - kontinuální infuze<sup>4)</sup></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 blokáda<sup>6)</sup></b><br>(např. injekce po artroskopii kolena)                       | 2,5                   | 0,25  | ≤40                          | ≤100 <sup>5)</sup>              | 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. Celkově maximálně 400 mg bupivakainu za 24 hodin.
- 5) Pokud je bupivakain používán u téhož pacienta i při jiných technikách, nesmí celková dávka překročit 150 mg

- 6) Existují poregistrační hlášení projevů chondrolýzy u pacientů, kterým byla pooperačně podávána intraartikulární infuze lokálních anestetik. Marcaine není schválen v této indikaci (viz bod 4.4).

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 epinefrinem. 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.

#### Pediatrická populace od 1 do 12 roků

Postupy regionální anestezie u dětí má provádět kvalifikovaný lékař obeznámený s touto populací pacientů i samotnou technikou.

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.

Má být použita nejnižší potřebná dávka k vyvolání adekvátní analgezie.

Trvání účinku lze prodloužit použitím roztoků s obsahem epinefrinu.

Tabulka 2 Doporučené dávkování pro děti od 1 do 12 roků

| Druh blokády                                       | Koncentrace přípravku |      | Dávka   |         | Nástup účinku | Trvání účinku |
|----------------------------------------------------|-----------------------|------|---------|---------|---------------|---------------|
|                                                    | [mg/ml]               | [%]  | [ml/kg] | [mg/kg] | [min]         | [h]           |
| <b>Marcaine s epinefrinem nebo bez epinefrinu</b>  |                       |      |         |         |               |               |
| <b>Léčba akutní bolesti (peri- a postoperační)</b> |                       |      |         |         |               |               |
| <b>Kaudální epidurální blokáda</b>                 | 2,5                   | 0,25 | 0,6-0,8 | 1,5-2   | 20-30         | 2-6           |
| <b>Lumbální epidurální blokáda</b>                 | 2,5                   | 0,25 | 0,6-0,8 | 1,5-2   | 20-30         | 2-6           |
| <b>Thorakální epidurální blokáda<sup>b)</sup></b>  | 2,5                   | 0,25 | 0,6-0,8 | 1,5-2   | 20-30         | 2-6           |

| Marcaine bez epinefrinu                                              |     |      |         |    |   |   |
|----------------------------------------------------------------------|-----|------|---------|----|---|---|
| Regionální blokády (např. blokády malých nervů a infiltrace)         | 2,5 | 0,25 | 0,5-2,0 | -  | - | - |
|                                                                      | 5,0 | 0,5  | 0,5-2,0 | -  | - | - |
| Periferní nervové blokády (např. ilioingvinální – iliohypogastrická) | 2,5 | 0,25 | 0,5-2,0 | a) | - | - |
|                                                                      | 5,0 | 0,5  | 0,5-2,0 | a) | - | - |

- a) Nástup a trvání periferní nervové blokády závisí na typu blokády a podané dávce  
b) Thorakální epidurální blokáda má být realizována postupnými dávkami, až je dosažena žádoucí hloubka anestezie

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

Před podáním hlavní dávky a v průběhu podávání hlavní dávky je třeba opakovaně provádět aspiraci, aby se předešlo intravaskulární aplikaci. Dávku je třeba podávat pomalu v postupných dávkách, zvláště při podání anestetika lumbálním a thorakálním epidurálním přístupem a neustále pečlivě sledovat vitální funkce pacienta.

U dětí starších než 2 roky byla provedena peritonsilární infiltrace bupivakainem o koncentraci 2,5 mg/ml v dávce 7,5-12,5 mg na tonsilu.

Ilioingvinální-iliohypogastrické blokády byly provedeny u dětí od 1 roku s bupivakainem o koncentraci 2,5 mg/ml a v dávce 0,1-0,5 ml/kg, ekvivalent 0,25-1,25 mg/kg. Dětem ve věku od 5 let byl podáván bupivakain o koncentraci 5 mg/ml v dávce 1,25-2 mg/kg.

K blokádám penisu byl používán bupivakain o koncentraci 5 mg/ml v celkové dávce 0,2-0,5 ml/kg, ekvivalentní 1-2,5 mg/kg.

Bezpečnost a účinnost přípravku Marcaine s epinefrinem nebo bez epinefrinu u dětí do 1 roku nebyla stanovena. Jsou dostupné pouze omezené údaje.

Bezpečnost a účinnost intermitentních bolusových injekcí nebo kontinuální infuze epidurálním přístupem nebyla stanovena. Jsou dostupné pouze omezené údaje.

#### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na lokální anestetika amidového typu.

Závažné poškození převodního systému srdce.

Akutní srdeční dekompenzace.

Nekorigovaná deplece intravaskulárního objemu.

Významná porucha krevní srážlivosti.

Zvýšený nitrolební tlak. Úporná bolest hlavy způsobená krvácením do mozku.

Infekce kůže v zamýšleném místě aplikace anestetika.

Meningitida, poliomyelitida, spondylitida.

Septický zánět krve.

Recentní úraz páteře, tuberkulóza páteře, nádor páteře.

Postižení míchy v důsledku perniciózní anémie.

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Byly hlášeny případy srdeční zástavy či úmrtí během podávání bupivakainu do epidurálního prostoru či při bloádě 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, komorové fibrilace, náhlé srdeční selhání a smrt.

Postupy regionální anestezie musí 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 musí být zajištěn přístup do cévního řečiště ještě před zahájením anestezie, zvláště tam, kde se plánuje zavedení rozsáhlejšího bloku. Lékař musí 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 přípravku.

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

- starší pacienti a pacienti v celkově špatném zdravotním stavu.
- pacienti s částečnou nebo kompletní bloádou převodního systému, neboť lokální anestetika mohou zpomalovat srdeční vedení.
- pacienti s pokročilým onemocněním jater a závažnou ledvinovou dysfunkcí.
- pacientky v pokročilém stadiu těhotenství.
- pacienti léčení antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) mají být pečlivě sledováni a má jim být monitorováno EKG, neboť kardiální účinky obou skupin léčiv jsou aditivní.
- pacienti s ascitem
- pacienti s žaludečním nádorem
- pacienti s hypovolémií
- pacienti s edémem plic

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 hypovolemie. Epidurální anestezii je třeba volit opatrně u pacientů s kardiovaskulárními poruchami.
- retrobulbární injekce lokálního anestetika mohou občas dosáhnout kraniálního subarachnoidálního prostoru a způsobit dočasnou slepotu, kardiovaskulární kolaps, apnoe, epileptický záchvat (křeče) apod. Tato komplikace musí být včas diagnostikována a neodkladně léčena.

Retrobulbární 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, koncentraci lokálního anestetika a trvání expozice. Z tohoto důvodu má být použita nejnižší účinná koncentrace a dávka lokálního anestetika. Vazokonstrikční přísada a další aditiva mohou tkáňovou reakci dále zhoršovat, a proto se mají 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 jeho srdeční akci. Paracervikální blokáda při porodu je kontraindikována při známkách hrozící hypoxie plodu (zkalená plodová voda, suspektní kardiokografický záznam).
- Existují peregistrační hlášení projevů chondrolýzy u pacientů, kterým byla pooperačně podávána intraartikulárně kontinuální infuze lokálních anestetik. Většina hlášených případů chondrolýzy se týkala ramenního kloubu. Vzhledem k mnoha faktorům, které mohly přispět k tomuto projevu a nekonzistenci vědecké literatury týkající se mechanismu tohoto účinku, nelze potvrdit kauzální vztah. Intraartikulární podání kontinuální infuze přípravku Marcaine není schválenou indikací.

Epidurální anestezie může vyvolat hypotenzi a bradykardii. Riziko těchto komplikací lze snížit např. injekčním podáním vazokonstrikčních látek. Urgentně lze hypotenzi zvládnout intravenózním podáním sympatomimetik, a to i opakovaně, pokud je třeba.

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

### **Pediatrická populace**

Bezpečnost a účinnost přípravku Marcaine u dětí do 1 roku nebyla stanovena. Existují pouze omezené údaje.

Použití přípravku Marcaine k intraartikulární blokádě u dětí od 1 do 12 let nebylo dokumentováno.

Použití přípravku Marcaine k bloádě velkých nervů u dětí od 1 do 12 let nebylo dokumentováno.

Epidurální anestezie u dětí má být realizována postupnými dávkami odpovídajícím věku a tělesné hmotnosti, neboť zejména epidurální anestezie thorakálním přístupem může vést k závažné hypotenzi a poruše dýchání.

Tento léčivý přípravek obsahuje 62,94 mg sodíku v 1 injekční lahvičce, což odpovídá 3,15% 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**

Současné podávání bupivakainu a jiných lokálních anestetik či léčiv strukturně podobných lokálním anestetikům amidového typu, např. některá antiarytmika, jako jsou lidokain, mexiletin a tokainid, může vést k zesílení systémových toxických účinků, které jsou v tomto případě aditivní. Specifické interakční studie s bupivakainem a antiarytmiky třídy III, např. s amiodaronem, nebyly provedeny, ale zvýšená pozornost je v tomto případě namístě.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

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 kojení.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

V závislosti na dávce může mít přípravek mírný vliv na duševní funkce a může dočasně ovlivnit schopnost pohybu a koordinace. Při použití bupivakainu musí lékař v každém případě rozhodnout, zda se pacient smí aktivně účastnit silničního provozu nebo používat stroje a nástroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **Souhrn bezpečnostního profilu**

Profil nežádoucích účinků přípravku Marcaine je podobný jako u jiných dlouhodobě účinných lokálních anestetik. Nežádoucí účinky přípravku lze přitom těžko odlišit od fyziologických projevů nervové bloády, 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.

### **Přehled nežádoucích účinků**

Frekvence byla klasifikována následovně:

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  $<1/10\,000$

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| <b>Třídy orgánových systémů</b>            | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinky</b>                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy imunitního systému                 | Vzácné           | alergické reakce, anafylaktická reakce/šok                                                                                                                      |
| Poruchy nervového systému                  | Časté            | parestezie, závratě                                                                                                                                             |
|                                            | Méně časté       | příznaky toxického působení na CNS (konvulze, cirkumorální parestezie, necitlivost jazyka, poruchy vidění, hyperakuze, ztráta vědomí, třes, tinitus, dysartrie) |
|                                            | Vzácné           | neuropatie, poranění periferních nervů, arachnoiditida, paréza a paraplegie                                                                                     |
| Oční poruchy                               | Vzácné           | diplopie                                                                                                                                                        |
| Srdeční poruchy                            | Časté            | bradykardie                                                                                                                                                     |
|                                            | Vzácné           | zástava srdce, srdeční arytmie                                                                                                                                  |
| Cévní poruchy                              | Velmi časté      | hypotenze                                                                                                                                                       |
|                                            | Časté            | hypertenze                                                                                                                                                      |
| Gastrointestinální poruchy                 | Velmi časté      | nauzea                                                                                                                                                          |
|                                            | Časté            | zvracení                                                                                                                                                        |
| Poruchy ledvin a močových cest             | Časté            | retence moči                                                                                                                                                    |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Vzácné           | útlum dechu                                                                                                                                                     |
| Poruchy jater a žlučových cest             | Není známo       | abnormální jaterní funkce                                                                                                                                       |

### **Popis vybraných nežádoucích účinků**

#### ***Abnormální jaterní funkce / zvýšení AST a ALT***

Po opakovaných injekcích nebo dlouhodobých infuzích bupivakainu byla pozorována porucha funkce jater s reverzibilním zvýšením AST, ALT, alkalické fosfatázy a bilirubinu. Pokud se během léčby bupivakainem objeví známky poruchy funkce jater, je třeba léčbu přerušit.

#### ***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

bod 4.4). 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 hyperakuzi, sníženou cirkumorální citlivost, závratě, pocit opojení a parestezie. V některých případech pacient udává tinitus. 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, hypokalcemie 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.

### ***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. sukcynylcholinjodid, vekuronium, rokuronium, atd.). Možnost tracheální intubace a umělé plicní ventilace je podmínkou jejich použití.

Dojde-li k poruchám oběhového systému (hypotenze, bradykardie) je třeba zahájit vhodnou léčbu intravenózním podáním roztoků, vasopresorů, inotropních látek a/nebo lipidových emulzí.

Pokud dojde k zástavě oběhu, postupuje se podle platných doporučení pro neodkladnou resuscitaci. Poruchy srdečního rytmu se léčí symptomaticky podle obvyklých zásad. Hlavní význam při léčbě toxicity má optimalizace ventilace, tj. zabránit hypoxii a/nebo hyperkapnií, 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.

Po opakovaném podání injekcí nebo dlouhodobých infuzí s bupivakainem byla pozorována porucha funkce jater s reverzibilním zvýšením alaninaminotransferázy (ALT), alkalické fosfatázy (ALP) a bilirubinu. Zatímco patofyziologie této reakce zůstává nejasná, okamžité vysazení bupivakainu ukázalo rychlé klinické zlepšení. Pokud jsou během podávání bupivakainu pozorovány známky jaterní dysfunkce, je třeba léčbu bupivakainem přerušit.

### **Pediatrická populace**

Nežádoucí účinky u dětí jsou podobné jako u dospělých, avšak u dětí je někdy obtížné zjistit časné projevy toxicity v případech, že regionální blokáda je prováděna 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 adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

Při náhodné intravaskulární aplikaci přípravku jsou systémové toxické projevy zřejmě 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 (viz bod 4.8).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: lokální anestetika, amidy

ATC klasifikace: N01BB01

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Bupivakain-hydrochlorid je dlouhodobě účinné lokální anestetikum amidového typu s anestetickým i analgetickým účinkem. Ve vysokých dávkách vyvolává chirurgickou anestezii, v nižších dávkách senzorickou blokádu (analgezii) s méně vyznačenou motorickou blokádou.

Nástup a trvání lokálně anestetického účinku bupivakainu závisí na dávce a místě aplikace.

Bupivakain, podobně jako jiná lokální anestetika, vyvolává reverzibilní blokádu propagace impulzů nervovým vláknem tím, že vazbou na sodíkové kanály brání influxu sodíkových iontů přes membránu nervového vlákna.

Podobný účinek vykazují lokální anestetika i na jiných excitabilních membránách, např. v mozku a myokardu. Pokud je rychle dosaženo vysokých plazmatických koncentrací, objevují se známky toxicity, především centrální a kardiovaskulární. Projevy centrální (viz bod 4.8) zpravidla předcházejí projevům kardiovaskulárním, protože se objevují při nižších plazmatických koncentracích anestetika. Přímý vliv lokálních anestetik na srdce zahrnuje negativně dromotropní a negativně inotropní účinek a eventuálně srdeční zástavu.

Nepřímé kardiovaskulární účinky (hypotenze a bradykardie) se mohou objevit po epidurální aplikaci a závisí na rozsahu současné blokády sympatiku.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 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 vyloučí 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.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Na základě předklinických studií s bupivakainem zaměřených na bezpečnostní farmakologii, akutní a chronickou toxicitu, reprodukční toxicitu, mutagenní potenciál a lokální toxicitu lze konstatovat, že podávání bupivakainu člověku je bezpečné, kromě farmakodynamických účinků, které je možné očekávat po podání vysokých dávek (např. CNS toxicita a kardiotoxicita).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný, roztok hydroxidu sodného a/nebo kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

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. Vhodným roztokem na ředění je např. sterilní isotonický roztok chloridu sodného.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Skleněná injekční lahvička, chlorobutylový nebo bromobutylový uzávěr, hliníkové odtrhovací víčko, plastový kryt, krabička.

Velikost balení: 5 x 20 ml.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Injekční roztoky neobsahují konzervační látky a je nutné je použít ihned po otevření. Nespotřebovaný zbytek roztoku v lahvičce je nutno bezpečně zlikvidovat podle platných předpisů. Resterilizace přípravku se nedoporučuje.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24,  
Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

01/246/71-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 1972

Datum posledního prodloužení registrace: 4. prosince 2013

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 11. 2021