

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.

Järgnev informatsioon on mõeldud peamiselt meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale.
Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MARCAINE SPINAL 5 mg/ml, süstelahus
MARCAINE SPINAL HEAVY 5 mg/ml, süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml MARCAINE SPINAL süstelahust sisaldab 5,28 mg bupivakaiinvesinikkloriidmonohüdraati (vastab 5 mg bupivakaiinvesinikkloriidile).

1 ml MARCAINE SPINAL HEAVY süstelahust sisaldab 5,28 mg bupivakaiinvesinikkloriidmonohüdraati (vastab 5 mg bupivakaiinvesinikkloriidile).

INN. Bupivacainum

Abiained vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MARCAINE SPINAL

Spinaalanesteesia operatsioonidel kestusega kuni 4 tundi (nt alajäsemete ja puusa operatsioonid), mille puhul on vajalik saavutada sügav motoorne blokaad.

MARCAINE SPINAL HEAVY

Spinaalanesteesia operatsioonidel kestusega kuni 3 tundi (nt alajäsemete, kõhukoopa (sh keisrilõige) ja uroloogilised operatsioonid).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed:

Alljärgnevas tabelis on toodud juhised täiskasvanutele annustamiseks. Arvandmed kajastavad eeldatavaid vajaminevaid keskmiste annuste vahemikke. Eriliste blokaaditehnikate kasutamisel ja patsiendi erivajaduste rahuldamiseks tuleb tutvuda vastavates käsiraamatutes toodud erinõudmistega.

Vajaliku annuse määramisel tuleb arvestada patsiendi füüsilise seisundiga . Anesteesiaks tuleb kasutada väikseimat toimivat annust. Anesteesia toime alguse ja kestuse ajas esineb individuaalseid erinevusi. Anesteesia leviku ulatus võib olla raskesti ennustatav. Seda mõjutab kasutatav ravimi kogus, eriti isobaarilise Marcaine Spinal lahuse puhul.

Annuseid peab vähendama eakatel ja hilises raseduse staadiumis patsientidel (vt lõik 4.4).

Soovituslikud annused

	Lahuse kontsentratsioon (mg/ml)	Maht (ml)	Annus (mg)	Toime algus (min)	Toime kestus (h)
MARCAINE SPINAL					
Alajäseme, sh puusaoperatsioon	5,0	2-4	10-20	5-8	1,5-4
MARCAINE SPINAL HEAVY					
Uroloogia	5,0	1,5-3	7,5-15	5-8	2-3
Alakeha operatsioonide (sh keisrilõige), alajäseme, sh puusaoperatsioon	5,0	2-4	10-20	5-8	1,5-3

Alla 12-aastased lapsed, kehakaaluga kuni 40 kg

MARCAINE SPINAL 5 mg/ml ja MARCAINE SPINAL HEAVY 5 mg/ml süstelahuseid võib kasutada lastel.

Võrreldes täiskasvanutega on imikutel ja vastsündinutel pea- ja seljaaju vedeliku maht suhteliselt suur. Seetõttu vajavad nad suhteliselt suuri annuseid kehamassi kohta, et esile kutsuda samasuguseid blokaade võrreldes täiskasvanutega.

Soovituslikud annused lastele

Kehakaal (kg)	Annus (mg/kg)
<5	0,40-0,50 mg/kg
5 kuni 15	0,30-0,40 mg/kg
15 kuni 40	0,25-0,30 mg/kg

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus amiiditüüpi lokaalanesteetikumide või ükskõik millise aine suhtes.

Arvesse tuleb võtta üldisi vastunäidustusi, mis on seotud intratekaalse anesteesiaga:

- Kesknärvisüsteemi äge haigus, nagu meningiit, kasvaja, poliomüeliit ja aju hemorraagia.
- Seljaaju stenoos ja haigus (nt, spondüliit, tuberkuloos, kasvaja) või hiljutine trauma (nt murd) lülisambas.
- Sepsis
- Pernitsioosne aneemia koos seljaaju alaägeda degeneratsiooniga.
- Manustamiskoha või selle ümbruse mädane infektsioon.
- Kardiogeenne või hüpovoleemiline šokk.
- Vere hüübivushäired või ravi antikoagulantidega.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intratekaalset anesteesiat võivad läbi viia vaid vajalike teadmiste ja kogemustega arstid.

Nii nagu kõik anesteetikumid, võib bupivakaiin põhjustada ägedaid mürgistusnähte kesknärvisüsteemis ja südame-veresoonkonnas, kui paikse kasutamise korral saavutatakse veres ravimi kontsentratsiooni tõus. Eriti iseloomulik on see ekslikul veresoonesisesel manustamisel või süstimisel veresoontega hästi varustatud piirkonda.

Täheldatud on ka ventrikulaarset arütmia, ventrikulaarset fibrillatsiooni, südame-veresoonkonna kollapsit ja surma, mis on seotud bupivakaiini kõrge süsteemse kontsentratsiooniga. Intratekaalses anesteesias pole tavaannuste kasutamisel oodata kõrgeid süsteemseid kontsentratsioone.

Intratekaalset anesteasiat kasutades peab enne süstimist olema loodud veenitee. Protseduuri läbiviivad arstid peavad olema saanud vastava koolituse ja olema kursis kõrvaltoimete, üldiste mürgistusnähtude ja teiste tüsistuste diagnoosimise ning ravi põhimõtetega (vt lõik 4.8 ja 4.9).

Kuigi regionaalanesteesia on sageli kasutatav protseduur optimaalse anesteesia saavutamiseks, vajavad mõned patsientidest erilist tähelepanu vähendamaks ohtu tõsiste kõrvaltoimete tekkeks:

- Eakad patsiendid ja halvas üldseisundis patsiendid
- Patsiendid raseduse hilises staadiumis
- Osalise või täieliku südame blokaadiga patsiendid, kuna lokaalanesteetikumid võivad vähendada südamelihase juhtivust
- Patsiendid, kellel on tõsine maksa- või neerufunktsiooni häire
- Patsiendid, kellel on vere hulk vähenenud – võib hoolimata kasutatavast lokaalanesteetikumist ilmned intratekaalse anesteesia ajal ootamatu ja raskekujuline vererõhu langus. Intratekaalset anesteasiat kasutades võib vererõhu langus tavaliselt esineda täiskasvanutel. Lastel vanuses alla 8 aastat esineb seda harva.
- Patsientidel, keda ravitakse III klassi kuuluvate antiarütmikumidega (näiteks amiodaroon) on vajalik pidev üldseisundi ja EKG muutuste jälgimine, sest ravimite toime südamerütmile võib tugevneda (vt lõik 4.5).

Spinaalanesteesia tagajärjel harvaesinev, ent tõsine kõrvaltoime on kõrge või täielik seljaaju blokaad (spinaalblokaad), mille tagajärjeks on südame-veresoonkonna ja hingamise pärssumine. Südame-veresoonkonna talitluse pärssumine on põhjustatud sümpaatilise blokaadi ulatusest, mis võib lõppeda vererõhu või südame löögisageduse olulise langusega või isegi südame seiskumisega. Hingamise pärssumine võib olla põhjustatud hingamislihaste, sh diafragma innervatsiooni blokaadist. Eakatele ja hilises raseduse staadiumis patsientidele suureneb oht kõrgeks või täielikuks seljaajublokaadiks, mistõttu tuleb antud patsientidel annuseid vähendada.

Intratekaalse anesteesia tagajärjel esineb närvisüsteemi kahjustust harva. See võib lõppeda tundeäire, anesteesia, motoorse nõrkuse ja halvatusena. Vahel harva võivad kujuneda nimetatud kahjustused püsivaks.

Intratekaalne anesteesia ei tohiks mõjutada närvisüsteemi haiguste (nagu *sclerosis multiplex*, hemiplegia, paraplegia ja närvilihaste haigused) kulgu. Ometi peaks intratekaalset anesteasiat kasutama nendel patsientidel ettevaatusega. Enne ravimi manustamist peab patsiendile saadavat kasu ja riski suhet hoolikalt kaaluma.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Patsiendid, kes manustavad samaaegselt teisi lokaalanesteetikume või ravimeid, mis on keemiliselt struktuurilt sarnased amiiditüüpi lokaalanesteetikumidega (nt antiarütmikumid nagu lidokaiin, meksiletiin ja tokainiid) peavad bupivakaiini manustama ettevaatusega, kuna nende ravimite süsteemsed kõrvaltoimed võivad summeeruda. Kuigi spetsiifilisi uuringuid bupivakaiini ja III klassi antiarütmikumide (näiteks amiodaroon) koostoimete hindamiseks pole läbi viidud, on ka siin soovitatav olla ettevaatlik (vt ka 4.4).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Bupivakaiini on kasutatud suurel hulgal rasedatel ja sünnitusealistel naistel. Seni ei ole raseduse kulus häireid (nagu väärendite tekke esinemissageduse tõus) täheldatud, vt ka lõik 5.2. Annuseid peab vähendama hilises raseduse staadiumis patsientidel (vt ka lõik 4.4).

Imetamine

Bupivakaiin eritub rinnapiima. Seejuures on kogused nii väikesed, et see vastsündinut tõenäoliselt ei ohusta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lisaks otsesele anesteetilisele toimele, võivad lokaalanesteetikumid põhjustada mõningast toimet vaimsele talitlusele ja koordinatsioonile ning ajutiselt kahjustada liikumis- ja reaktsioonikiirust, isegi kui ilmsed kesknärvisüsteemi kahjustusele viitavad nähud puuduvad.

4.8 Kõrvaltoimed

4.8.1 Üldised

MARCAINE SPINAL ja MARCAINE SPINAL HEAVY süstelahuste sagedasemad kõrvaltoimed on sarnased teistele samasugustele pikaajalise toimega lokaalanesteetikumidele manustatuna intratekaalselt. Ravimi kõrvaltoimeid on raske eristada tema toime iseloomuga seotud nähtudest:

- närviblokaadiga kaasnevatest füsioloogilistest nähtudest (nt vererõhu langus, südame löögisageduse langus, ajutine kusepeetus)
- nõelatorkest esilekutsutud nähtudest (nt seljaaju hematoom)
- nõela torkega kaudselt seotud nähtudest (nt meningiit, epiduraalabstsess)
- pea- ja seljaaju lekkega seotud nähtudest (nt peavalu)

Tabel Kõrvaltoimed

Väga sage ($>1/10$)	Südame häired	Vererõhu langus, südame löögisageduse langus
	Seedetrakti häired	Iiveldus
Sage ($>1/100$, $<1/10$)	Närvisüsteemi häired	Pea- ja seljaaju lekkega seotud peavalu
	Seedetrakti häired	Oksendamine
	Neerude- ja kuseteede häired	Kusepeetus, kusepidamatus
Aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$)	Närvisüsteemi häired	Vääraisting (paresteesia), kerghalvatus (parees), düsasteesia
	Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihaskrampid, seljavalu
Harva ($<1/1000$)	Südame häired	Südame seiskumine
	Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk
	Närvisüsteemi häired	Täielik seljaaju blokaad (ettekavatsematu), parapleegia, halvatus, tundehäired, ämblikvõrkkestapõletik
	Respiratoorsed häired	Hingamise pärssumine

4.8.2 Äge süsteemne toksilisus

Manustades MARCAINE SPINAL ja MARCAINE SPINAL HEAVY süstelahuseid nagu soovitustes ettenähtud, on ebatõenäoline, et plasma kontsentratsioonid tõusevad tasemeteni, mis põhjustaks süsteemset toksilisust (kõrvaltoimeid). Siiski, kui samaaegselt manustatakse teisi lokaalanesteetikume, võivad kõrvaltoimed summeeruda ja põhjustada süsteemse toksilisuse (kõrvaltoimeid).

4.8.3 Ägeda süsteemse toksilisuse ravi

Ägeda toksilisuse tunnuste või täieliku seljaaju blokaadi ilmnemisel tuleb anesteetikumi süstimine viivitamatult lõpetada. Kesknärvisüsteemi nähtude ilmnemisel (krampid, kesknärvisüsteemi talitluse pärssumine) tuleb anda viivitamatult arstiabi hingamistalitluse toetamise ja krampivastaste ravimite näol.

Vereringe seiskumise korral tuleb alustada viivitamatult kardiopulmonaalset elustamist. Elutähtis on tagada organismi optimaalne hapnikuga varustus, ventilatsioon ja vereringe ning alustada atsidoosi ravi.

Südame-veresoonkonna talitlushäire (vererõhu- ja südame löögisageduse languse) ilmnemisel peab kaaluma sobivat ravi intravenoossete lahustega, veresooni ahendavate ja/või inotroopsete ravimitega. Lastele manustatavad annused peavad olema vastavuses nende vanuse ja kehamassiga.

4.9 Üleannustamine

Manustades MARCAINE SPINAL ja MARCAINE SPINAL HEAVY süstelahuseid nagu soovitudes ettenähtud, on ebatõenäoline, et plasma kontsentratsioonid tõusevad tasemeteni, mis põhjustaks süsteemseid kõrvaltoimeid. Siiski, kui samaaegselt manustatakse teisi lokaalanesteetikume, võivad kõrvaltoimed summeeruda ja põhjustada süsteemset toksilisust (vt ka lõik 4.8.2 ja 4.8.3).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: lokaalanesteetikum. ATC-kood : N01BB01

Bupivakaiin on amiiditüüpi lokaalanesteetikum. Intratekaalse anesteetikumina on tema toime algus kiire ja keskmise kuni pika kestusega. Toime kestus on annusest sõltuv.

Bupivakaiin, nagu teised lokaalanesteetikumid, pidurdab pöördvalt närviimpulsside ülekannet, pärssides naatrium-ioonide transporti läbi närviraku membraani.

MARCAINE SPINAL 5,0 mg/ml süstelahus on 20°C juures nõrgalt hüperbaariline (võrreldes pea- ja seljaaju vedelikuga) ja 37°C juures nõrgalt hüpobaariline. Praktiliselt võib lahust pidada isobaariliseks, kuna süstelahuse levik on vaid vähesel määral mõjutatud raskusjõust.

MARCAINE SPINAL HEAVY süstelahus on hüperbaariline ja tema esmane levik intratekaalruumis sõltub raskusjõust. Kuna ravimit manustatakse väikeses annuses, siis on selle kontsentratsioon seljaajuvedelikus suhteliselt madal ja toime kestus pigem lühike.

Marcaine Spinal süstelahuse poolt esilekutsutud blokaadide ulatus on raskemini ette ennustatud, kuid toime kestab kauem kui hüperbaarilisel lahusel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bupivakaiini pKa väärtus on 8,2 ja jaotuskoefitsient 346 (25°C n-oktanool/fosfaatpuhver pH 7,4). Bupivakaiini metaboliidid omavad väiksemat farmakoloogilist aktiivsust kui bupivakaiin.

Bupivakaiini imendumine epiduraalruumist on täielik ja kahefaasiline, poolväärtusaegadega vastavalt 50 ja 408 minutit. Bupivakaiini eritumise kiirust määravaks teguriks on aeglane imendumine. Seetõttu täheldatakse epiduraalruumi ravimi manustamisel pikemat poolväärtusaega võrreldes veenisisese manustamisega. Kuna intratekaalsel anestesial kasutatakse väiksemaid annuseid, siis on intratekaalse blokaadi järgselt bupivakaiini kontsentratsioon plasmas madalam, kui teiste regionaalanesteetiliste blokaadide järel.

100 mg ravimi süstimisel saavutatakse plasmakontsentratsiooni mitte enam kui 0,4 mg/l. See tähendab, et 20 mg süstimisel on plasmakontsentratsioon ligikaudu 0,1 mg/l.

Bupivakaiini täielik plasma puhastumus on 0,58 l/min, jaotusruumala tasakaaluseisundis 73 l, terminaalne poolväärtusaeg 2,7 h ja vahetu seondumus maksas 0,38 pärast intravenoosset manustamist. Bupivakaiin seondub plasmavalkudega, peamiselt alfa-1-happe glükoproteiiniga, 96%

ulatuses. Bupivakaiini puhastumus sõltub metabolismist maksas ja on tundlikum pigem muutustele maksaensüümide aktiivsuses kui maksa läbivoolutuses.

Bupivakaiin läbib kergesti platsentabarjääri, mistõttu tekib kiiresti seondumata ravimi kontsentratsioonide ühtlustumine ema ja loote vere vahel. Plasma proteiinide seondumise tase on lootel väiksem kui emal, mistõttu on lootel plasma kogu kontsentratsioon madalam.

Bupivakaiin eritub rinnapiima. Seejuures on kogused nii väikesed, et see vastsündinut tõenäoliselt ei ohusta.

Bupivakaiin metaboliseeritakse peamiselt maksas, eelkõige aromaatsel hüdroksüleerumisel 4-hüdroksü-bupivakaiiniks ja N-dealküleerumisel pipekolüülksülidiiniks (PPX), vahendatuna tsütokroom P4503A4 poolt. 24 tunni jooksul eritub umbes 1% bupivakaiinist muutumatu kujul ja umbes 5% PPX-na neerude kaudu. PPX ja 4-hüdroksü-bupivakaiini plasma kontsentratsioon võrreldes lähteravimiga manustamise ajal ja pärast seda on madal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bupivakaiiniga läbiviidud tavapäraste – ohutus-farmakoloogiliste, ühekordset ja korduvat manustamist sisaldavate toksikoloogiliste, reproduktsoonitoksilisuse, mutageensuse ja paikse toksilisuse hindamiseks läbiviidud uuringute tulemused ei viita ravimi muude kui suures annuses manustatud ravimi toimega otseselt seotud kõrvaltoimete (nt kesknärvisüsteemi ja südame-veresoonkonnas) tekkevõimalustele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

MARCAINE SPINAL 5 mg/ml süstelahus:

Naatriumkloriid (osmootsuse tagamiseks)	8,0 mg
Naatriumhüdroksiid ja/või soolhape	(pH reguleerimiseks vahemikku 4,0-6,5)
Süstevesi	kuni 1 ml

Lahuse suhteline tihedus on 20 °C juures 1,004 (vastab 1,000 - 37°C)

MARCAINE SPINAL HEAVY 5 mg/ml süstelahus:

Dekstroos monohüdraat	80,0 mg
Naatriumhüdroksiid ja/või soolhape	(pH reguleerimiseks vahemikku 4,0-6,0)
Süstevesi	kuni 1 ml

Lahuse suhteline tihedus on 20 °C juures 1,026 (vastab 1,021 - 37°C)

6.2 Sobimatus

SPINAL ravimeid on soovitatav kasutada lisanditeta.

6.3 Kõlblikusaeg

MARCAINE SPINAL 5 mg/ml	3 aastat.
MARCAINE SPINAL HEAVY 5mg/ml	3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida toatemperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistriga, I tüüpi värvitud klaasampullid.
Süstelahus 4 ml ampullis, 5 tk pakendis.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Kuna lahused ei sisalda säilitusaineid, siis tuleb neid kasutada otsekohe pärast pakendi avamist.
Kasutamata lahus tuleb hävitada.

Süstelahuse teistkordne steriliseerimine ei ole soovitatav.

Kuna MARCAINE SPINAL HEAVY süstelahus sisaldab glükoosi, võib autoklaavimisel toimuda karamelliseerumine. Seetõttu ei tohi antud ravimit teistkordselt steriliseerida.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

Cenexi
52 Rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay sous Bois
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

MARCAINE SPINAL 5 mg/ml - 112495
MARCAINE SPINAL HEAVY 5 mg/ml - 112595

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

MARCAINE SPINAL 5 mg/ml – 21.12.2000/28.02.2011
MARCAINE SPINAL HEAVY 5 mg/ml – 08.06.2001/28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2011.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

AstraZeneca Eesti OÜ
Järvevana tee 9, 11314 Tallinn
Tel: 654 9600
e-mail: estonia@astrazeneca.com