

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MARCAINE 5 mg/ml, süstelahus

MARCAINE ADRENALINE 5 mg/ml + 5 mikrogrammi/ml, süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

1 ml MARCAINE ADRENALINE süstelahust sisaldab 5,28 mg bupivakaiinvesinikkloriidmonohüdraati (vastab 5 mg bupivakaiinvesinikkloriidile) ja 5 mikrogrammi adrenaliini tartraati (epinefriin).

INN. *Bupivacainum*

Abiained vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MARCAINE 5 mg/ml:

Kirurgiline anesteesia täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Valutustamine ägeda valu korral täiskasvanutel ja üle 1-aastastel lastel.

MARCAINE ADRENALINE 5 mg/ml + 5 mikrogrammi/ml:

Kirurgiline anesteesia täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Valutustamine ägeda valu korral täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

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. Spetsiifilisi blokaaditehnikaid ja patsiendi individuaalseid vajadusi mõjutavate tegurite puhul tuleb arvesse võtta üldkehtivaid käsiraamatuid.

NB! Kui kasutatakse pikaajalisi blokaade, siis manustamisel nii pikaajalise infusiooniga kui korduva süstitava raviannusega, tuleb arvestada toksilise plasma kontsentratsiooni või lokaalse närvikahjustuse riskiga.

Vajaliku annuse määramisel tuleb arvestada patsientide füüsilise seisundiga. Anesteesiaks tuleb kasutada väikseimat toimivat annust. Anesteesia toime alguse ja kestuse ajas esineb individuaalseid erinevusi. Anesteesia kestust saab pikendada adrenaliini sisaldava ravimi lahusega (vt tabel).

NB! Kui adrenaliini sisaldus lahuses on kõrge, tuleb arvestada adrenaliini süsteemse toimega.

Sooituslikud annused täiskasvanutele

	Lahuse kontsentratsioon (mg/ml)	Maht (ml)	Annus (mg)	Toime algus (min)	Toime kestus (h) ⁷⁾
KIRURGILINE ANESTEESIA					
Lumbaarne epiduraalne manustamine¹⁾					
* Operatsioon	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
	7,5	15-20	112,5-150	10-15	3-4
* Keisrilõige	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Torakaalne epiduraalne manustamine¹⁾					
* Operatsioon	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
* Kaudaalne epiduraalne blokaad¹⁾					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
Suure närvi blokaad²⁾ (näiteks brahhiaalsel närvipõimikul, reie-, istmikunärvil)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Kohalik tuimestus (näiteks väikese närvi blokaad ja infiltratsioonanesteesia)	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8
	7,5	≤ 20	7,5-150	2-10	6-10
ÄGEDA VALU RAVI					
Lumbaarne epiduraalne manustamine					
* Korduvad süsted ³⁾ (näiteks postoperatiivse valu leevenduseks)	2,5	6-15; väikseim intervall 30 minutit	15-37,5; väikseim intervall 30 minutit	2-5	1-2
* Püsiinfusioon ⁴⁾	1,25	10-15/h	12,5-18,8/h	-	-
	2,5	5-7,5/h	12,5-18,8/h	-	-
* Püsiinfusioon, sünnituse valutustamiseks ⁴⁾	1,25	5-10/h	6,25-12,5/h	-	-
Torakaalne epiduraalne manustamine	1,25	5-10/h	6,3-12,5/h	-	-
* Püsiinfusioon ⁴⁾	2,5	4-7,5 ml/h	10-18,8 mg/h	-	-
Liigesesisene blokaad⁶⁾ (näiteks pärast põlveartroskoopia läbiviimist)	2,5	≤ 40	≤ 100 ⁵⁾	5-10	2-4 h pärast väljalõikamist
Kohalik tuimestus (näiteks väikese närvi blokaad ja infiltratsioonanesteesia)	2,5	≤ 60	≤ 150	1-3	3-4

Märkused:

1) Annus sisaldab anesteesia eel teostatavat proovisüste annust.

- 2) Suure närvi blokaadi annust peab kohandama vastavalt manustamiskohale ja patsiendi seisundile. Abaluude vahelise ja rangluupealse brahiaalse närvipõimiku blokaadidega võivad kaasneda tõsised kõrvaltoimed sagedamini, sõltumata kasutatud lokaalanesteetikumist, vt ka lõik 4.4.
- 3) Kokku ≤ 400 mg/24h.
- 4) Seda lahust kasutatakse tihti epiduraalseks manustamiseks kombineerides seda sobiva opioidiga valu ohjamiseks. Kokku ≤ 400 mg/24 h.
 - 5) Kui samale patsiendile manustatakse veel bupivakaiini, kasutades teisi manustamismeetodeid, ei tohi koguanus ületada 150 mg.
- 6) Turuletulekujärgselt on teatatud kondroolüüsi juhtudest patsientidel, kes on saanud operatsioonijärgselt liigesesiseselt püsiinfusiooni lokaalanesteetikumiga. MARCAINE'1 puudub selline näidustus (vt ka lõik 4.4).
- 7) MARCAINE süstelahus (ilma adrenaliiniga).

Säilitusainet sisaldavat MARCAINE ADRENALINE lahust ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- Üksikannusena süstitakse enam kui 15 ml, v.a. juhtudel, kui see on mingil põhjusel vältimatu;
- Ravimit kavatakse manustada meetodil, mis välistab antimikroobse säilitusaine kasutamise meditsiinilistel põhjustel, nt tsisternisisese, epiduraalselt, intratekaalselt või mõnel muul viisil, kus toimub kokkupuude pea- ja seljaajuvedelikuga või intra- või retrobulbarselt.

Kirurgiline anesteesia (nt epiduraalsel manustamisel) nõuab üldiselt suuremaid anesteetikumi kontsentratsioone ja annuseid. Väiksemal blokaadil (nt tuhude valu leevendusel) on näidustatud madalamad kontsentratsioonid. Kasutatava ravimi kogus mõjutab anesteesia ulatust.

Vältimaks süstet veresoonde, tuleb enne manustamist ja selle ajal aspireerimise teel kontrollida süstlanõela asukohta. Ravimit peaks süstima aeglaselt või suurenevate annustena kiirusega 25-50 mg/min, jälgides patsiendi elulisi funktsioone ja olles temaga sõnalisel kontaktis. Epiduraalanesteesia teostamisel on soovitatav eelnevalt teha proovisüste adrenaliini sisaldava 3-5 ml bupivakaiini lahusega. Ekslikku veresoonesisest süstet on võimalik ära tunda südame löögisageduse ajutise tõusu järgi. Eksliku intratekaalse süste tunnuseks on spinaalse blokaadi kujunemine. Kui ilmnevad mürgistusnähud, tuleb süstimine otsekohe katkestada.

Senise kogemuse põhjal võib väita, et annus 400 mg manustatuna 24 tunni jooksul on keskmisel täiskasvanul hästi talutav.

1...12-aastased lapsed

MARCAINE ADRENALINE lahuse ohutust ja efektiivsust ei ole alla 12-aastastel lastel uuritud. Selle kohta on andmeid ainult piiratud hulgal. 1...12-aastastele lastele sobivad manustamiseks väiksema kontsentratsiooniga lahused.

Lastel peaksid regionaalanesteesia protseduure teostama kogenud spetsialistid, kes omavad kogemusi lastega ning anesteesia tehnikaga.

Tabelis on arvestatud annustega, mis on antud kasutamiseks pediaatria ravijuhistes. Esinevad individuaalsed erinevused. Suure kehakaaluga lastel on tihti vaja annust järk-järguliselt vähendada, võttes aluseks ideaalse kehakaalu. Spetsiifilisi blokaaditehnikaid ja patsiendi individuaalseid vajadusi mõjutavate tegurite puhul tuleb arvesse võtta üldkehtivaid käsiraamatuid.

Kasutada tuleb kõige väiksemat annust, mis on vajalik adekvaatse anesteesia saavutamiseks. Anesteesia kestus võib olla pikenenud adrenaliini sisaldava lahuse kasutamisel.

Tähelepanu! Adrenaliini sisaldavate lahuste kasutamisel suures mahus tuleb tähelepanu pöörata adrenaliini süsteemsete toimete riskile.

Soovituslikud annused 1...12-aastastele lastele

	Lahuse kontsentratsioon (mg/ml)	Maht (ml)	Annus (mg)	Toime algus (min)	Toime kestus (h)
MARCAINE ja MARCAINE ADRENALINE lahus					
Ägeda valu ravi (operatsioonieelne ja operatsioonijärgne)					
Kaudaalne epiduraalne manustamine	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbaarne epiduraalne manustamine	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Torakaalne epiduraalne manustamine ²⁾	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
MARCAINE lahus					
Kohalik tuimestus (näiteks väikese närvi blokaad ja infiltratsioonanesteesia)	2,5		0,5-2		
	5,0		0,5-2		
Perifeersete närvide blokaadid (näiteks ilioingvinaal-iliohüpogastriline)	2,5		0,5-2	1)	
	5,0		0,5-2	1)	

1) Perifeersete närvide blokaadi algus ja kestus sõltuvad blokaadi tüübist ja manustatud annusest.

2) Torakaalse epiduraalanesteesia saamiseks tuleb lahust manustada suurenevas annuses, kuni saavutatakse soovitud anesteesiastase.

Lastel arvutatakse annus kehakaalust sõltuvalt, maksimaalselt (kuni) 2 mg/kg kohta.

Veresoonesisese süste vältimiseks tuleb süstlaga aspireerida nii enne põhiannuse manustamist kui ka manustamise ajal. Põhiannus tuleb süstida aeglaselt tõusvates annustes, eriti lumbaarsel ja torakaalsel epiduraalsel manustamisel, ühtlase joana ning pidevalt ja hoolikalt jälgides patsiendi elutähtsaid funktsioone.

Üle 2-aastastel lastel on 2,5 mg/ml bupivakaiini kasutatud peritonsillaarse infiltratsiooni teostamiseks annuses 7,5 kuni 12,5 mg tonsilli kohta.

1-aastastel või vanematel lastel on 2,5 mg/ml bupivakaiiniga teostatud ilioingvinaal-iliohüpogastrilisi blokaade annuses 0,1-0,5 ml/kg, mis on ekvivalentne annusega 0,25-1,25 mg/kg kohta. 5-aastastele ja vanematele lastele on manustatud 5 mg/ml bupivakaiini annuses 1,25-2 mg/kg kohta.

Peenise blokaadiks on kasutatud 5 mg/ml bupivakaiini koguanuses 0,2-0,5 ml/kg, mis on võrdne annusega 1-2,5 mg/kg.

Alla 1-aastastel lastel ei ole MARCAINE ja MARCAINE ADRENALINE ohutust ja efektiivsust uuritud. Selle kohta on andmeid ainult piiratud hulgal.

Katkendliku epiduraalboolussüste ega püsiinfusiooni ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Selle kohta on andmeid ainult piiratud hulgal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus amiiditüüpi lokaalanesteetikumide või ükskõik millise abiaine suhtes.
- Ülitundlikkus metüül- ja/või propüülparahüdroksübensoadi (metüül-/propüülparabeeni või nende metaboliidi paraaminobensoehappe (PABA)) suhtes. Bupivakaiini, mis sisaldab parabeeni, tuleb

vältida patsientidel, kes on allergilised lokaalanesteetikumide esterühenditele või nende metaboliit PABA-le.

- Ülitundlikkus naatriummetabisulfiti suhtes, mis on adrenaliini sisaldavate lahuste koostises.
- Adrenaliini sisaldava bupivakaiini süste lõpparteritesse (nt peenise blokaad, Obersti blokaad), mis võib põhjustada isheemilist koenekroosi.
- Intravenoosne regionaalanesteesia (Bier'i blokaad), kuna bupivakaiini sattumisel ekslikult vereringesse võib ilmnedä äge süsteemne toksilisusreaktsioon.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bupivakaiini kasutamisel epiduraalanesteesias ja perifeerse närvisüsteemi anesteesias on esinenud südameseiskust ja surma. Mõningatel juhtudel on elustamine olnud raskendatud või võimatu, hoolimata olemasolevast õigest ettevalmistusest ja läbiviimisest. Suurem osa sellistest juhtudest on seotud bupivakaiiniga annuses 7,5 mg/ml.

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 veresoonesisesi manustamisel või süstimisel veresoontega hästi varustatud piirkonda.

Täheldatud on ka ventrikulaarset arütmiat, ventrikulaarset fibrillaatsiooni, südame-veresoonkonna kollapsit ja surma, mis on seotud bupivakaiini kõrge süsteemse kontsentratsiooniga.

Regionaal- ja lokaalanesteesia peab olema alati läbiviidud hästi varustatud seadmete ja ravimitega ruumis. Jälgimiseks ja erakorraliseks elustamiseks peavad olema otsekohe käepärast vajalikud seadmed ja ravimid. Suurte blokaadide läbiviimisel või suurte annuste kasutamisel, peab enne lokaalanesteetikumi 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)

Suure perifeerse närvi blokaadid võivad tähendada lokaalanesteetikumi suure annuse manustamist hea verevarustusega piirkonda, tihti suurte veresoonte lähedale. See suurendab ohtu ravimi ekslikuks sattumiseks veresoonda ja/või jõudmiseks süsteemsesse vereringesse, mis omakorda võib viia plasma kontsentratsiooni tõusuni.

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
- Osalise või täieliku südameblokaadiga patsiendid, kuna lokaalanesteetikumid võivad vähendada südamelihase juhtivust
- Patsiendid, kellel on tõsine maksa- või tõsine neerufunktsiooni häire
- Patsiendid raseduse hilises staadiumis
- Patsientidel, keda ravitakse III klassi kuuluvate antiarütmikumidega (näiteks amiodaroon) on vajalik pidev üldseisundi ja EKG muutuste jälgimine, sest ravimite toime südamerütmile võib tugevneda.

Sõltumata kasutatavast lokaalanesteetikumist, võivad ka kohaliku tuimestuse protseduurid olla seotud tõsiste kõrvaltoimete tekkega.

- Suure närvi blokaad võib esile kutsuda vereringe häireid, eriti patsientidel, kellel on vere hulk vähenenud. Seetõttu peaks halvenenud südame-veresoonkonna talitlusega patsientidel kasutama epiduraalanesteesiat ettevaatusega.

- Retrobulbaarne süste võib väga harva sattuda kraniaalsesse subarahnoidaalruumi põhjustades mööduvat nägemiskaotust, kardiovaskulaarset kollapsit, õhupuudust, krampe jne. Need seisundid tuleb diagnoosida ja anda viivitamatult abi.
- Lokaalanesteetikumide retro- ja peribulbaarsete süstetega kaasneb madal püsiva silmalihase kahjustuse tekkeoht. Peamiseks põhjuseks on sel juhul trauma ja/või paikne toksiline toime lihastele ja/või närvidele. Selliste koereaktsioonide raskusaste on seotud saadud trauma tugevusega, lokaalanesteetikumi kontsentratsiooniga ja toime kestusega kudedes. Seetõttu tuleks bupivakaiini, nagu ka kõiki teisi lokaalanesteetikume kasutada väikseimas toimivas annuses. Veresooni ahendavad ravimid võivad süvendada kudede kahjustusi ja seetõttu peaks neid kasutama vaid vajadusel. Pea- ja kaelapiirkonna süstete puhul, mis on ekslikult sattunud arterisse, võivad tekkida kiired tserebraalsed nähud, seda isegi väikeste annuste kasutamisel.
- Närviblokaad emakakaela kõrval (paratservikaalselt) võib vahel põhjustada lootel südame rütmihäireid (bradükardiat/tahhükardiat) ning seetõttu tuleb hoolikalt jälgida loote südame löögisagedust.
- Turuletulekujärgselt on teatatud kondrolüüsi juhtudest patsientidel, kes on saanud operatsioonijärgselt liigesesisest püsiinfusiooni lokaalanesteetikumiga. Enamusel teatatud juhtudest on kondrolüüs tekkinud õlaliigeses. Paljude erinevate tegurite ning teaduskirjanduses avaldatud toimemehhanismi puudutavate vastukäivate andmete tõttu ei ole kausaalset seost kinnitatud. Liigesesisene püsiinfusioon ei ole MARCAINE'i kinnitatud näidustus.

Epiduraalanesteesia võib esile kutsuda vererõhu ja südame löögisageduse langust. Selle vältimiseks tuleb eelnevalt tagada veremaht süstides kristalloid- või kolloidlahust. Vererõhu languse korral tuleb koheselt veenisisesi manustada sümpatomimeetikumi ja vajadusel korrata. Lastele tuleb manustada annus, mis vastab nende eale ja kehamassile.

Liigesesiseste süstete korral tuleb olla ettevaatlik, kui on põhjust kahtlustada hiljuti tekkinud suurt liigesesisest traumat või kui kirurgilise vahelesegamise käigus on liigespind laialalustlikult kahjustatud. See suurendab ohtu ravimi sattumiseks süsteemsesse vereringesse ja plasmakontsentratsiooni tõusuks.

Adrenaliini sisaldavaid lahuseid tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on raske või ravimata hüpertensioon, ebapiisavalt kontrollitud hüpertüreoidism, südame isheemiatõbi, südameblokaad, ajuverevarustuse häired, kaugelearenenud suhkurtõbi või mõni muu haiguslik seisund, mis võiks süveneda adrenaliini toimel. Adrenaliini sisaldavaid lahuseid peab ettevaatusega piiratud koguses kasutama elunditel, mida varustavad lõpparterid, nagu sõrmed ja varbad. Samuti peab selliseid ravimeid kasutama ettevaatlikult vähese või häiritud verevarustusega piirkondades.

Adrenaliiniga MARCAINE'i lahused sisaldavad naatriummetabisulfitit, mis võib põhjustada selle suhtes tundlikel inimestel ülitundlikkusreaktsioone nagu anafülaktilised nähud, eluohtlikud või vähem tõsised astmahood. Sulfiti suhtes ülitundlikkuse esinemissageduse kohta üldpopulatsioonis puuduvad andmed, see on tõenäoliselt madal. Ülitundlikkust sulfiti suhtes on sagedamini täheldatud astmaatikutel kui astmat mittepõdevatel inimestel.

Säilitusainet sisaldavat MARCAINE ADRENALINE lahust ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- Üksikannusena süstitakse enam kui 15 ml, v.a. juhtudel, kui see on mingil põhjusel vältimatu;
- Ravimit kavatakse manustada meetodil, mis välistab antimikroobse säilitusaine kasutamise meditsiinilistel põhjustel, nt tsisternisesi, epiduraalselt, intratekaalselt või mõnel muul viisil, kus toimub kokkupuude pea- ja seljaajuvedelikuga või intra- või retrobulbaarsetel.

Lapsed

Alla 1-aastastel lastel ei ole MARCAINE ohutust ja efektiivsust uuritud. Selle kohta on andmeid ainult piiratud hulgal.

Alla 12-aastastel lastel ei ole MARCAINE ADRENALINE ohutust ja efektiivsust uuritud.

1...12-aastastel lastel ei ole bupivakaiini kasutamist liigesesisese blokaadi teostamiseks dokumenteeritud.

1...12-aastastel lastel ei ole bupivakaiini kasutamist suure närvi blokaadi teostamiseks dokumenteeritud.

Epiduraalanesteesia teostamiseks tuleb ravimit lastele manustada nende vanusele ja kehakaalule vastavate järk-järgult suurenevate annustena, sest eriti torakaalpiirkonna epiduraalanesteesia võib põhjustada rasket hüpotensiooni ja hingamishäiret.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Patsiendid, kellele manustatakse 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).

Adrenaliini sisaldavaid lahuseid tuleb üldiselt vältida või kasutada neid ettevaatusega patsientidel, kes kasutavad tritsüklilisi antidepressante, sest ravimi samaaegne kasutamine võib põhjustada raskekujulise pikaajalise vererõhutõusu. Adrenaliini sisaldavate lahuste samaaegsel kasutamisel ergotamiini sisaldavate silelihaste kokkutõmmet põhjustavate ravimitega võib põhjustada raskekujulist pikaajalist vererõhutõusu ja võimalikke tüsistusi aju- ja südame-veresoonkonnas. Fenotiasiinitüüpi neuroleptikumid võivad vähendada adrenaliini veresooni ahendavat toimet põhjustades vererõhu langust ja südame löögisageduse tõusu.

Adrenaliini sisaldavaid lahuseid peab ettevaatusega kasutama patsientidel, kes saavad üldanesteesiat inhaleeritavate ainetega nagu halotaan ja enfluraan, kuna ravimite samaaegsel kasutamisel suureneb oht tõsiste südame rütmihäirete tekkeks.

Mitteselektiivsed beetablokaatorid, nagu propranolool, tugevdavad adrenaliini veresooni ahendavat toimet, mis võib põhjustada raskekujulist vererõhu tõusu ja südame löögisageduse langust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bupivakaiini on kasutatud suurel hulgal rasedatel ja sünnitusealistel naistel. Seni ei ole raseduse kulusid häireid (nagu väärandite tekke esinemissageduse tõus) täheldatud.

Närvi blokaadi kasutamisel emakakaela kõrval (paratservikaalselt) avalduvad lokaalanesteetikumide kõrvaltoimed eelkõige lootel (nt loote südamelöögi sageduse vähenemise näol). Sellised toimed võivad olla tingitud lootele jõudnud anesteetikumi kõrge kontsentratsioonist (vaata lõik 4.4).

Adrenaliini lisamine võib vähendada emaka verega varustatust ja kokkutõmbumisvõimet, eelkõige eksliku süste tagajärjel emaka veresoontesse.

Imetamine

Nagu ka teised lokaalanesteetikumid, võib bupivakaiin erituda rinnapiima. Seejuures on kogused nii väikesed, et see vastsündinut tõenäoliselt ei ohusta.

Adrenaliini eritumise kohta inimese rinnapiima andmed puuduvad, kuid on ebatõenäoline, et ravim rinnaga toidetavat last kahjustaks.

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'i sagedasemad kõrvaltoimed on sarnased teistele samasugustele pikaajalise toimega lokaalanesteetikumidele. Ravimi kõrvaltoimeid on raske eristada tema toime iseloomuga seotud nähtudest:

- närviblokaadiga kaasnevatest füsioloogilistest nähtudest (näiteks vererõhu langus, südame löögisageduse langus)
- nõelatorkest esilekutsutud nähtudest (näiteks närvivigastus)
- nõela torkega kaudselt seotud nähtudest (näiteks epiduraalabstsess)

Närvisüsteemi vigastus on harva esinev, kuid hästi äratuntav regionaal-, eriti aga epiduraal- ja spinaalanesteesia tagajärg.

Tabel 6 Kõrvaltoimed

Väga sage (>1/10)	Vaskulaarsed häired	Vererõhu langus
	Seedetrakti häired	Iiveldus
Sage (>1/100, <1/10)	Närvisüsteemi häired	Paresteesia, peapööritustunne
	Südame häired	Südame löögisageduse langus
	Vaskulaarsed häired	Vererõhu tõus
	Seedetrakti häired	Oksendamine
	Neerude ja kuseteede häired	Kusepeetus
Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Närvisüsteemi häired	Kesknärvisüsteemi nähud (krampid, suuümbruse piirkonna tundehäired, keele tuimus, ülikuulmiserksus (hüperakuusia), nägemishäired, teadvusekadu, värin, teadvuse kaotuse tekkimisetunne, tinnitus, kõnehäired (düsartria))
Harva (<1/1000)	Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktiline reaktsioon-šokk
	Närvisüsteemi häired	Neuropaatia, perifeerse närvisüsteemi kahjustus, arahnoidiit, parees ja parapleegia
	Silma kahjustused	Kahelinägemine (diploopia)
	Südame häired	Südame seiskumine, südame rütmihäired
	Respiratoorsed häired	Hingamise pärssumine

4.8.2 Äge süsteemne toksilisus

Süsteemsed kõrvaltoimed on seotud peamiselt kesknärvisüsteemi ja südame-veresoonkonnaga. Need reaktsioonid on põhjustatud lokaalanesteetiku suurenenud kontsentratsioonist veres, mis võivad olla tingitud kas ekslikust süstest veresoonda, üleannustamisest või kiirest imendumisest veresoontega hästi varustatud piirkonnas (vt lõik 4.4). Kesknärvisüsteemi nähud on sarnased kõikidele amiiditüüpi lokaalanesteetikumidele, kuna toime südamele sõltub nii kasutatava ravimi hulgast kui ka omadustest. Kesknärvisüsteemi mürgistusnähud avalduvad peamiselt südame ja veresoonkonna nähtudena, kui

patsient pole saanud üldanesteetikumi või on tugevate rahustite nagu bensodiasepiin või barbituraat mõju all.

Kesknärvisüsteem

Kesknärvisüsteemi mürgistus on järk-järgult tugevnevate nähtudega astmeline reaktsioon. Esimesed nähud on tavaliselt suuümbruse piirkonna tundehäired, huulte tuimus, teadvusekaotuse tekkimise tunne, ülikuulmiserksus, tinnitus ja nägemishäired. Kõnehäired, lihaste tõmbelus või värin on tõsisemad häired ja eelnevad üldistele krampidele. Neid ei tohiks ekslikult pidada neurootiliseks käitumiseks. Sellisele seisundile võivad järgneda teadvusekadu ja generaliseerunud toonilis-kloonilised (*grand mal*) krambid, mis võivad kesta mõnest sekundist mitme minutini. Kuna suureneb lihase aktiivsus, järgneb krampidele kiiresti hüpoksia ja süsihappegaasi liig veres (hüperkarbia) koos hingamise pärssumise ja võimaliku seiskumisega. Rasketel juhtudel võib tekkida õhupuudus. Atsidootiline hüperkaleemia, hüpokaltseemia ja hapnikupuudus süvendavad lokaalanesteetikumide toksilist toimet.

Patsiendi taastumine sõltub lokaalanesteetikumi ümberjaotumisest kesknärvisüsteemist ning sellele järgnevast metabolismist ja eritumisest. Patsiendi seisundi paranemine võib olla kiire ka suurte annuste süstimise järel.

Südame-veresoonkond

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed võivad väljenduda rasketel juhtudel ja tavaliselt tekivad pärast kesknärvisüsteemi mürgistuse nähtude ilmnemist. Patsientidel, kes on uinuti tugeva mõju all või saavad üldanesteetikumi, võivad puududa eelnevad kesknärvisüsteemi nähud. Lokaalanesteetikumide plasmakontsentratsiooni suur tõus võib põhjustada vererõhu langust, südame löögisageduse langust, südame rütmihäireid ja isegi südameseiskust, kuid harvadel juhtudel on südameseiskus tekkinud ilma eelnevate kesknärvisüsteemi nähtudeta.

Lapsed

Lastel avalduvad kõrvaltoimed on sarnased täiskasvanute omadele. Siiski võib lastel lokaalanesteetikumide kõrvaltoimete esimesi nähte olla raske märgata, kui blokaad on teostatud üldanesteesia ajal.

4.8.3 Ägeda toksilisuse ravi

Ägeda toksilisuse tunnuste ilmnemisel tuleb anesteetikumi süstimine viivitamatult lõpetada. Kesknärvisüsteemi nähtude ilmnemisel (krambid, kesknärvisüsteemi talitluse pärssumine) tuleb anda viivitamatult arstiabi hingamistalitluse toetamise ja krambivastaste ravimite näol.

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

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

Südameseiskuse puhul võib elustamise protseduur kujuneda pikaks.

4.9 Üleannustamine

Lokaalanesteetikumide süstimisel ekslikult veresoonde võivad tekkida kiired (sekundite või mõne minuti jooksul algavad) süsteemsed toksilised kõrvaltoimed. Üleannustamise puhul avaldub süsteemne toksilisus hiljem (15-60 minutit peale süstet), kuna lokaalanesteetikumi kontsentratsioon tõuseb veres aeglasemalt (vt lõik 4.8.2 ja 4.8.3)

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

MARCAINE 5 mg/ml

Farmakoterapeutiline rühm: lokaalanesteetikum. ATC-kood: N01BB01

MARCAINE ADRENALINE 5 mg/ml

Farmakoterapeutiline rühm: lokaalanesteetikum. ATC-kood: N01BB81

Bupivakaiin on pika toimeajaga amiiditüüpi lokaalanesteetikum, millel on nii anesteetiline kui analgeetiline toime. Suurtes annustes tekitab kirurgilist anesteesia, väiksemates annustes aga tundenärvide blokaadi (analgeesia) koos vähem väljendunud motoorse blokaadiga.

Bupivakaiin lokaalanesteetilise toime algus ja kestus sõltuvad annusest ja manustamiskohast. Adrenaliiniga manustatult võib ravim pikendada infiltratsioonanesteesia ja perifeerise närvi blokaadi kestust, kuid omab märkimisväärselt väiksemat mõju epiduraalblokaadi kestusele.

Bupivakaiin, nagu teised lokaalanesteetikumid, pidurdab pöördvalt närviimpulsside ülekannet, pärssides naatriumioonide transporti läbi närviraku membraani. Närvirakumembraanides asuvad naatriumkanaleid peetakse lokaalanesteetikumide sihtmärgiks organismis.

Lokaalanesteetikumid võivad samasugust toimet avaldada ka teistes erutusülekanades osalevates rakumembraanides (nagu peaaju- ja südamelihaserakud). Kui ravimit satub ülehulgas suurde vereringesse, võivad ilmneda toksilisuse nähud, mis väljenduvad eelkõige kesknärvisüsteemi ja südame-veresoonkonna nähtudena.

Kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed (vaata lõik 4.8.2) tekivad tavaliselt varem kui südame-veresoonkonna talitluse häired, kuna nende vallandumiseks piisab madalamast plasma kontsentratsioonist. Lokaalanesteetiku otsene toime südamele põhjustab erutusjuhtivuse aeglustumist, südame lihase kokkutõmbejõu vähenemist ja mõnikord südameseiskumist.

Sõltuvalt kaasuva sümpaatilise blokaadi ulatusest võib pärast epiduraalset manustamist ilmneda kaudne toime südame-veresoonkonnale (vererõhu, südame löögisageduse langus).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Bupivakaiini kontsentratsioon plasmas sõltub annusest, manustamisviisist ja süstekoha verevarustusest. Adrenaliini lisamine bupivakaiinile võib vähendada plasmakontsentratsiooni maksimaalset väärtust. Maksimaalse plasma kontsentratsiooni saavutamise aeg on veidi muutunud. Nimetatud muutused sõltuvad blokaadi liigist, annusest ja ravimi kontsentratsioonist.

Bupivakaiini imendumine epiduraalruumist on täielik ja kahefaasiline, poolväärtusaegadega vastavalt 7 minutit ja 6 tundi. Bupivakaiini eritumise kiirust määravaks teguriks on aeglane imendumine. Seetõttu epiduraalruumi ravimi manustamisel täheldatakse pikemat poolväärtusaega võrreldes veenisisesega manustamisega.

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 intravenooset 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.

Bupivakaiini farmakokineetika lastel on sarnane farmakokineetikaga täiskasvanutel.

Pideva epiduraalinfusiooni ajal on täheldatud plasmakontsentratsiooni tõusu. See on seotud operatsioonijärgse alfa-1-happe glükoproteiini sisalduse tõusuga plasmas. Seandumata, st farmakoloogiliselt aktiivse, bupivakaiini kontsentratsioon plasmas on enne ja pärast kirurgilist operatsiooni sama.

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

Bupivakaiin metaboliseeritakse peamiselt maksas, eelkõige aromaatsel hüdroksüleerumisel 4-hüdroksü-bupivakaiiniks ja N-dealküleerumisel pipekolüülksülidiiniks (PPX), vahendatuna tsütokroom P4503A4 poolt. 24 tunni jooksul eritub ligikaudu 1% bupivakaiinist muutumatu kujul ja ligikaudu 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

Bupivakaiini tavapäraste ühekordset ja korduvat manustamist sisaldavate toksikoloogiliste, reproduktsioonitoksilisuse, mutageensuse ja paikse toksilisuse hindamiseks läbiviidud ohutusuuringute 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 5 mg/ml süstelahus:

Naatriumkloriid (osmootsuse tagamiseks), naatriumhüdroksiid ja/või soolhape (pH reguleerimiseks vahemikus 4,0-6,0), süstevesi.

Lahuse suhteline tihedus on 20 °C juures 1,004.

MARCAINE ADRENALINE 5mg/ml+5mikrogrammi/ml süstelahus:

Naatriumkloriid (osmootsuse tagamiseks), naatriummetabisulfit, naatriumhüdroksiid ja/või soolhape (pH reguleerimiseks vahemikus 3,3-5,0), süstevesi.

Lahuse suhteline tihedus on 20 °C juures 1,004.

6.2 Sobimatus

Bupivakaiini lahustumine pH>6,5 juures on piiratud. Kui bupivakaiinile lisada leeliselisi lahuseid, näiteks karbonaat-lahuseid, võib tekkida väljasadenemine.

Adrenaliini sisaldavate lahuste puhul võib leeliseliste lahustega segamine põhjustada adrenaliini lagunemise.

6.3 Kõlblikkusaeg

MARCAINE 5 mg/ml 3 aastat.

MARCAINE ADRENALINE 5mg/ml+5mikrogrammi/ml 2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

MARCAINE 5 mg/ml

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida sügavkülmas.

MARCAINE ADRENALINE 5mg/ml+5µg/ml

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelahus 20 ml viaalis, 5 tk pakendis.

MARCAINE ADRENALINE süstelahus on selge, värvusetu, ilma nähtavate osakesteta.

Viaalid on värvusetust klaasist, kummikorgiga ja ilma blistriga.

MARCAINE ADRENALINE viaalid on boorsilikaatklaasist (Ph Eur Tüüp 1, USP Tüüp 1, JP), alumiiniumfooliumiga kaetud bromobutüülist kummikorgiga (Ph Eur, USP, JP).

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Kuna lahus ei sisalda säilitusaineid, tuleb seda kasutada otsekohe pärast pakendi avamist. Kasutamata lahus tuleb hävitada.

Kuna adrenaliin on ebastabiilne aine, ei tohi ravimeid, mis sisaldavad adrenaliini, steriliseerida.

Vältida tuleks adrenaliini sisaldava lokaalanesteetikumi (madal pH) lahuste pikaajalist kokkupuudet metallpindadega (nt süstlanõelad), sest lahustunud metallioonid, eriti vaseioonid, võivad põhjustada raskekujulist paikset ärritust (paistetust, turset) süstekohal ning kiirendada adrenaliini lagunemist.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

MARCAINE 5 mg/ml: 102095

MARCAINE ADRENALINE 5mg/ml+5mikrogrammi/ml: 102395

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

MARCAINE 5 mg/ml: 14.06.2000/28.02.2011

MARCAINE ADRENALINE 5mg/ml+5mikrogrammi/ml: 08.06.2001/28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2013