

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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, näidustatud patsientidele kõikides vanuserühmades.

MARCAINE SPINAL HEAVY

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

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.

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 ravimikogus, eriti isobaarilise Marcaine Spinali lahuse puhul.

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

Soovituslikud annused

	Lahuse kontsent-ratsioon (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 seljaajuvedeliku maht suhteliselt suur. Seetõttu vajavad nad suhteliselt suuri annuseid kehamassi kohta, et esile kutsuda samasuguseid blokaade võrreldes täiskasvanutega.

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. 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.

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 lokaalanestetikumide või ükskõik millise abiaine 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
- Pernitsiosne 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 anesteasiat 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 veresoonesisesi 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 anestesias 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 regionaalneesteesia 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 südameblokaadiga 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 harva esinev, ent tõsine kõrvaltoime on kõrge või täielik seljaajublokaad (spinaalne blokaad), 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. Eakatel ja raseduse hilises staadiumis patsientidel suureneb oht kõrgeks või täielikuks seljaajublokaadiks, mistõttu tuleb antud patsientidel annuseid vähendada.

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

Intratekaalne anesteesia ei tohiks mõjutada närvisüsteemihaiguste (nagu *sclerosis multiplex*, hemipleegia, parapleegia 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, 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).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Bupivakaiini on kasutatud suurel hulgal rasedatel ja sünnitusealistel naistel. Seni ei ole raseduse kulus häireid (nagu vääraarendite tekke esinemissageduse tõus) täheldatud, vt ka lõik 5.2. Annuseid peab vähendama raseduse hilises 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 pikajalise 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 seljaajuvedeliku 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 seljaajuvedeliku lekkega seotud peavalu
	Seedetrakti häired	Oksendamine
	Neerude ja kuseteede häired	Kusepeetus, kusepidamatus
Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Närvisüsteemi häired	Vääraisting (paresteesia), kerghalvatus (parees), düsesteesia
	Lihaskoelet ja sidekoe kahjustused	Lihasnõrkus, seljavalu
Harva (<1/1000)	Südame häired	Südame seiskumine
	Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk
	Närvisüsteemi häired	Täielik seljaajublokaad (ettekavatsematu), parapleegia, halvatus, tundeäired, ämblikvõrkkestapõletik
	Respiratoorsed häired	Hingamise pärssumine

4.8.2 Äge süsteemne toksilisus

Manustades MARCAINE SPINAL ja MARCAINE SPINAL HEAVY süstelahuseid nagu soovitudes 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 seljaajublokaadi ilmnemisel tuleb anesteetikumi süstimine viivitamatult lõpetada. Kesknärvisüsteemi nähtude ilmnemisel (krambid, kesknärvisüsteemi talitluse pärssimine) tuleb anda viivitamatult arstiabi hingamistalitluse toetamise ja krambivastaste ravimite näol.

Vereringe seiskumise korral tuleb alustada viivitamatult kardiopulmonaalset elustamist. Elutähtis on tagada organismi optimaalne hapnikuga varustatus, 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.

Lapsed

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

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 rühm: 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 närvimpulsside ülekannet, pärssides naatriumioonide 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 veenisisesel 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 plasmakontsentratsioon 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 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.

Bupivakaiini farmakokineetika lastel on sarnane farmakokineetikaga täiskasvanutel.

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-veresoonkonna) 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/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 Kõlblikkusaeg

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida toatemperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

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

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 mais 2013