

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BUPIVACAINE-GRINDEKS SPINAL, 5 mg/ml süstelahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse 1 ml sisaldab 5 mg bupivakaiinvesinikkloriidi.

Iga 4 ml ampull sisaldab 20 mg bupivakaiinvesinikkloriidi.

INN. *Bupivacainum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Intratekaalne spinaalanesteesia operatsioonidel ja sünnitusel.

Alajäsemete operatsioonidel, sealhulgas puusa operatsioonidel, kestusega 1,5...4 tundi.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### *Täiskasvanud*

Vajaliku annuse määramisel tuleb arvestada patsiendi füüsilise seisundi ja teiste kasutatavate ravimitega. Anesteesiaks tuleb kasutada väikseimat toimivat annust. Anesteesia kestus sõltub annusest, siiski võib anesteesia leviku ulatus olla raskesti ennustatav, eriti isobaarilise (tavalise) lahuse puhul.

Annuseid peab vähendama eakatel ja hilises raseduse staadiumis patsientidel.

Alljärgnevas tabelis on toodud keskmised soovitatavad annused, mis on juhised kasutamiseks täiskasvanutel. Tuleb arvesse võtta anesteesia leviku ja kestuse individuaalseid erinevusi.

Anesteesia ülemine tase	Süste koht	Patsiendi asend	Annus		Toime avaldumine (minutid)	Toime kestus (tunnid)	Näidustus
			ml	mg			
L1	L3/4/5	Horisontaalne	2...3	10...15	5...8	2...3	Alajäseme ja perineumi operatsioonid
T10	L3/4/5	Horisontaalne	3...4	15...20	5...8	3...4	Puusa ja alakõhu operatsioonid

Soovitatav süste koht on alla L3.

*Lapsed kehakaaluga kuni 40 kg*

BUPIVACAINE-GRINDEKS SPINAL 5 mg/ml sobib kasutamiseks lastel.

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

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Annus (mg/kg)</b>
< 5 kg	0,40...0,50 mg/kg
5...15 kg	0,30...0,40 mg/kg
15...40 kg	0,25...0,30 mg/kg

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus amiidi tüüpi lokaalanesteetikumide või ükskõik millise abiaine suhtes.

*Vastunäidustused, mis on seotud intratekaalse anesteesiaga:*

- kesknärvisüsteemi äge haigus, nagu meningiit, kasvajak, poliomüeliit ja intrakraniaalne hemorragia;
- seljaaju stenoos ja äge haigus (nt spondüliit, kasvaja) või hiljutine trauma (nt murd) lülisambas;
- sepsitsemia;
- 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 anesteasiat võivad läbi viia vaid vajalike teadmiste ja kogemustega arstid.

Regionaalanesteesia protseduuride läbiviimiseks peab olema vastav sisustus ja personal.

Elustamiseks vajalik varustus ja ravimid peavad olema koheselt kättesaadavad ning anesthesioloog peab pidevalt kohal viibima.

Intratekaalset anesteasiat kasutades peab enne süstimist olema loodud veenitee.

Protseduuri läbiviivad arstid peavad võtma tarvitusele vajalikud ettevaatusabinõud vältimaks veresoonesisest manustamist, peavad olema saanud vastava koolituse ja olema kursis kõrvaltoimete, üldiste mürgistusnähtude ja teiste tüsistuste diagnoosimise ning ravi põhimõtetega. Ägeda üldmürgistuse või täieliku seljaaju blokaadi nähtude ilmnemisel tuleb lokaalanesteetikumi manustamine viivitamatult lõpetada (vt lõik 4.9).

Vanuse või mõne teise ohuteguri, nt osalise või täieliku südame blokaadi, kaugelearenenud maksa- või neerufunktsiooni häire tõttu halvas üldseisundis patsiendid vajavad erilist tähelepanu, kuigi regionaalanesteesia võib olla nende patsientide jaoks optimaalne valik operatsiooni puhul. Patsiente tuleb eelnevalt teavitada eelpoolnimetatud haiguste/seisundite spetsiifilistest riskidest, veendumaks, et nad räägivad oma kõigist kaebustest arstile.

Nii nagu kõik lokaalanesteetikumid, võib bupivakaiini põhjustada ägedaid mürgistusnähte kesknärvisüsteemis ja südame-veresoonkonnas, kui paikse kasutamise korral saavutatakse veres ravimi kontsentratsiooni tõus. Eriti iseloomulik on see ekslikul veresoonesisesel manustamisel. Täheldatud on ventrikulaarset arütmia, ventrikulaarset fibrillaatsiooni, südame-veresoonkonna kollapsit ja surma, mis on seotud bupivakaiini kõrge süsteemse kontsentratsiooniga. Intratekaalses anesteerias pole siiski tavaannuste kasutamisel oodata kõrgeid süsteemseid kontsentratsioone.

Spinaalanesteesia tagajärjel harva esinev, ent raske kõrvaltoime on suurenenud kõrge või täieliku seljaaju blokaadi oht, mille tagajärjeks on südame-veresoonkonna ja hingamise pärssumine. Südameveresoonkonna talitluse pärssumine on põhjustatud sümpaatilise blokaadi ulatusest, mis võib lõppeda raskekujulise hüpotensiooni ja bradükardia või isegi südame seiskumisega. Hingamise pärssumine võib olla põhjustatud hingamislihaste või diafragma innervatsiooni blokaadist.

Eakatel ja hilises raseduse staadiumis patsientidel suureneb oht kõrgeks või täielikuks seljaajublokaadiks, mistõttu tuleb antud patsientidel annuseid vähendada (vt ka lõik 4.2).

Patsientidel, kellel on vere hulk vähenenud, võib hoolimata kasutatavast lokaalanesteetikumist ilmnedu intratekaalse anesteesia ajal ootamatu ja raskekujuline vererõhu langus. Lastel vanuses alla 8 aastat esineb hüpotensiooni intratekaalse blokaadi ajal harva.

Harvaesinevad intratekaalse anesteesia komplikatsioonid on närvikahjustused, mis võivad põhjustada paresteesiat, anesteasiat, motoorset nõrkust ja halvatust. Vahel harva võivad nimetatud kahjustused kujuneda püsivaks.

Intratekaalse anesteesia kõrvaltoimete kohta närvisüsteemi haiguste (nagu *sclerosis multiplex*, hemipleegia, parapleegia ja närvilihaste haigused) kulule puuduvad andmed. Siiski peaks intratekaalset anesteasiat kasutama nendel patsientidel ettevaatusega.

Enne ravimi manustamist peab patsiendile saadava kasu ja riski suhet hoolikalt kaaluma.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Bupivakaiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi lokaalanesteetikume või ravimeid, mis on keemiliselt struktuurilt sarnased amiidi tüüpi lokaalanesteetikumidega (nt teatud antiarütmikumid nagu lidokaiin ja meksiletiin), kuna nende ravimite süsteemsed toksilised toimed on aditiivsed. Kuigi spetsiifilisi uuringuid bupivakaiini ja III klassi antiarütmikumide (näiteks amiodaroon) koostoimete hindamiseks pole läbi viidud, on soovitatav olla ettevaatlik.

#### 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 4.2).

##### *Imetamine*

Bupivakaiin eritub rinnapiima, kuid niivõrd väikestes kogustes, et see vastündinut 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

##### *Üldised*

Bupivakaiini kõrvaltoimed on sarnased teistele samasugustele pikaajalise toimega intratekaalselt manustatavatele lokaalanesteetikumidele. Ravimist tingitud kõrvaltoimeid on raske eristada tema toime iseloomuga seotud 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) või pea- ja seljaaju lekkega seotud nähtudest (nt peavalu).

Kõrvaltoimed on esitatud vastavalt MedDRA süsteemi organite klassifikatsioonile ja MedDRA esinemissageduse konventsioonile:

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

Harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ )

Väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Väga sage	Südame häired	Vererõhu langus, südame löögisageduse langus
	Seedetrakti häired	Iiveldus
Sage	Närvisüsteemi häired	Pärast <i>dura mater</i> 'i punktsiooni peavalu
	Seedetrakti häired	Oksendamine

	Neerude- ja kuseteede häired	Kusepeetus, kusepidamatus
Aeg-ajalt	Närvisüsteemi häired	Paresteesia, parees, düsasteesia
	Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihasnõrkus, seljavalu
Harv	Südame häired	Südame seiskumine
	Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktiline šokk
	Närvisüsteemi häired	Täielik seljaaju blokaad (ettekavatsematu), parapleegia, paralüüs, neuropaatia, arahnoidiit
	Respiratoorsed häired	Hingamise pärssumine

## 4.9 Üleannustamine

Manustades BUPIVACAINE-GRINDEKS SPINAL süstelahust nagu soovitud ettenähtud, on ebatõenäoline, et plasma kontsentratsioonid tõusevad tasemeteni, mis põhjustaks süsteemset toksilisust. Siiski, kui samaaegselt manustatakse teisi lokaalanesteetikume, võivad toksilised toimed summeeruda ja põhjustada süsteemset toksilisust.

Ägeda toksilisuse tunnuste või täieliku seljaaju blokaadi ilmnemisel tuleb anesteetikumi süstimine viivitamatult lõpetada ning alustada vastavalt kardiovaskulaarsete ja neuroloogiliste sümptomite (krambid, kesknärvisüsteemi talitluse pärssimine) raviga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: lokaalanesteetikumid.

ATC-kood: N01BB01

Bupivakaiin on pika toimeajaga amiidi tüüpi lokaalanesteetikum. Intratekaalse anesteetikumina on tema toime algus kiire ja keskmise kestusega. Toime kestus on annusest sõltuv. Bupivakaiin, nagu teised lokaalanesteetikumid, pidurdab pöördvalt närviimpulsside ülekannet, pärssides naatriumioonide transporti läbi närviraku membraani. Amiidi tüüpi lokaalanesteetikumid toimivad arvatavasti rakumembraani naatriumkanalitele. Lokaalanesteetikumid võivad blokeerida naatriumkanalid ka aju- ja südamelihaskude membraanides.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Bupivakaiinil on väga suur lipiidlahustuvus.

Metaboliitidel on väiksem farmakoloogiline aktiivsus kui bupivakaiinil.

Bupivakaiini kontsentratsioon plasmas sõltub annusest, manustamisviisist ja süstekoha verevarustusest.

Bupivakaiini eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast täielikku ja kahefaasilist imendumist subarahnoidaalruumist on vastavalt 50 ja 408 minutit. Bupivakaiini eliminatsiooni kiirust limiteerivaks teguriks on aeglane imendumisfaas. Seetõttu täheldatakse ravimi manustamisel epiduraalruumi pikemat eliminatsiooni poolväärtusaega võrreldes veenisisesega manustamisega. Kuna intratekaalsel anesteerial kasutatakse väiksemaid annuseid, siis on intratekaalse blokaadi järgselt bupivakaiini kontsentratsioon plasmas madalam, kui teiste regionaalneesteetiliste blokaadide järel. 100 mg ravimi süstimisel saavutatakse plasmakontsentratsiooni tõus kuni ligikaudu 0,4 mg/L. See tähendab, et 20 mg süstimisel on plasmakontsentratsioon ligikaudu 0,1 mg/L. Bupivakaiin seondub plasmavalkudega 96% ulatuses.

Pärast veenisest manustamist on bupivakaiini plasmakliirens 0,58 l/min, jaotusruumala tasakaaluseisundis 73 l, eliminatsiooni poolväärtusaeg 2,7 tundi ja keskmine ekskretsioonikoefitsient maksast 0,40. Bupivakaiini kliirens sõltub peaaegu täielikult maksas toimuvast metabolismist, samuti nii maksa verevarustusest kui maksaensüümide aktiivsusest.

Bupivakaiin metaboliseerub peamiselt maksas, eelkõige aromaatsel hüdroksüleerumisel 4-hüdroksü-bupivakaiiniks ja N-dealküleerumisel pipekolüülkülidiiniks (PPX), vahendatuna tsütokroom

P4503A4 poolt. PPX ja 4-hüdroksü-bupivakaiini plasmakontsentratsioon bupivakaiini pideva manustamise järgselt ja ajal on madal võrreldes lähteravimiga.

Ligikaudu 5...6% bupivakaiinist eritub muutumatul kujul uriiniga.

Bupivakaiin läbib kergesti platsentaarbarjääri, mistõttu tekib kiiresti seondumata ravimi kontsentratsioonide ühtlustumine ema ja loote veres. Plasmavalkudega seondumise tase on lootel väiksem kui emal, mistõttu on lootel kogu plasmakontsentratsioon madalam, kuigi seondumata ravimi kontsentratsioonid on võrdsed.

Bupivakaiin eritub rinnapiima, kuid sedavõrd väikestes kogustes, et sellega ei kaasne üldjuhul ohte lapsele.

Bupivakaiini farmakokineetika on sarnane 1...7-aastastel lastel ja täiskasvanutel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Bupivakaiini ohutuse, reproduktsioonitoksilisuse ja lokaalse toksilisuse ning kartsinogeensuse pikaajalisi uuringuid loomadel ei ole läbi viidud. Turuletulekujärgsetes seireuuringutes on ilmnenu lokaalse toksilisuse ja neurotoksilisuse juhte täiskasvanutel ja lastel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid,  
naatriumhüdroksiid või vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks),  
süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

Bupivakaiinvesinikkloriidi lahustumine pH >6,5 juures on piiratud. Kui bupivakaiinile lisatakse leeliselisi lahuseid (nt karbonaate), võib tekkida sadestumine. Spinaalsetele süstelahustele ei soovitata lisada teisi ravimeid.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

4 ml lahust 5 ml klaasampullis; 5 ampulli PVC-kotis; 1 kott karbis.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

BUPIVACAINE-GRINDEKS SPINAL süstelahus ei sisalda säilitusaineid ja on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada. Korduvat steriliseerimist ei soovitata.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AS Grindeks.  
Krustpils 53, Rīga, LV-1057, Läti  
Tel. +371 67083205

Faks: +371 67083505  
e-mail: grindeks@grindeks.lv

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

637009

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

19.06.2009/28.02.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** detsembris 2011