

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

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

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

INN. *Bupivacainum, Epinephrinum*

Abiained vt lõik 6.1

## **3. RAVIMVORM**

Süstelahus

Selge, värvitu lahus.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

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 plasmakontsentratsiooni 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. Marcaine'i koos adrenaliiniga ei tohi kasutada sünnituse valutustamisel epiduraalseks blokaadiks (v.a

proovisüste annusena kasutamisel), kuna pole tõendatud, et adrenaliini lisamisest oodatav kasu kaaluks üles võimalikud ohud.

### Soovitused annused täiskasvanutele – Marcaine koos adrenaliiniga

	Lahuse kontsentratsioon (mg/ml)	Maht (ml)	Annus (mg)	Toime algus (min)	Toime kestus (h) <sup>7)</sup>
<b>KIRURGILINE ANESTEESIA</b>					
<b>Lumbaarne epiduraalne manustamine<sup>1)</sup></b>					
* 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	2-6
<b>Torakaalne epiduraalne manustamine<sup>1)</sup></b>					
* Operatsioon	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	3-4
<b>Kaudaalne epiduraalne blokaad<sup>1)</sup></b>					
	2,5	20-30	50-75	20-30	3-4
	5,0	20-30	100-150	15-30	4-6
<b>Suure närvi blokaad<sup>2)</sup></b> (näiteks brahhiaalsel närvipõimikul, reie-, istmikunärvil)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
<b>Kohalik tuimestus</b> (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
<b>ÄGEDA VALU RAVI</b>					
<b>Lumbaarne epiduraalne manustamine</b>					
* Korduvad süsted <sup>3) 8)</sup> (näiteks postoperatiivse valu leevendamiseks)	2,5	6-15; väikseim intervall 30 minutit	15-37,5; väikseim intervall 30 minutit	2-5	1-2
* Püsiinfusioon <sup>4) 8)</sup>	2,5	5-7,5/h	12,5-18,8/h	-	-
<b>Torakaalne epiduraalne manustamine</b> * Püsiinfusioon <sup>4)</sup>	2,5	4-7,5 ml/h	10-18,8 mg/h	-	-
<b>Liigesesisene blokaad<sup>6)</sup></b> (näiteks pärast põlveartroskoopia läbiviimist)	2,5	≤ 40	≤ 1005)	5-10	2-4 h pärast väljaloputamist
<b>Kohalik tuimestus</b> (näiteks väikese närvi blokaad ja infiltratsioonanesteesia)	2,5	≤ 60	≤ 150	1-3	3-4

Märkused:

1) Annus sisaldab 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  $\leq 400$  mg/24 h.
- 4) Seda lahust kasutatakse tihti epiduraalseks manustamiseks, kombineerides seda sobiva opioididiga valu ohjamiseks. Kokku  $\leq 400$  mg/24 h.
- 5) Kui samale patsiendile manustatakse veel bupivakaiini, kasutades teisi manustamismeetodeid, ei tohi koguannus ületada 150 mg.
- 6) Turuletulekujärgselt on teatatud kondrolüüsi juhtudest patsientidel, kes on saanud operatsioonijärgselt liigesesiseselt püsiinfusiooni lokaalanesteetikumiga. Marcaine'il puudub selline näidustus (vt ka lõik 4.4).
- 7) 7) Marcaine koos adrenaliiniga.
- 8) Marcaine'i koos adrenaliiniga ei tohi kasutada sünnituse valutustamisel epiduraalseks blokaadiks (v.a proovisüste annusena kasutamisel), kuna pole tõendatud, et adrenaliini lisamisest oodatav kasu kaaluks üles võimalikud ohud.

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 retrobulbaarselt.

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 sõnaliselt 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 pediatría ravijuhistes. Esinevad individuaalsed erinevused. Suure kehakaaluga lastel on tihti vaja annust järkjärguliselt 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

	<b>Lahuse kontsentratsioon (mg/ml)</b>	<b>Maht (ml)</b>	<b>Annus (mg)</b>	<b>Toime algus (min)</b>	<b>Toime kestus (h)</b>
<b>MARCAINE ADRENALINE lahus</b>					
<b>Ägeda valu ravi (operatsioonieelne ja operatsioonijärgne)</b>					
<b>Kaudaalne epiduraalne manustamine</b>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
<b>Lumbaarne epiduraalne manustamine</b>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
<b>Torakaalne epiduraalne manustamine<sup>1)</sup></b>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

1) Torakaalse epiduraalanesteesia saamiseks tuleb lahust manustada suurenevas annuses, kuni saavutatakse soovitud anesteesiatase.

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

Veresoonesise süste vältimiseks tuleb süstlaga aspireerida nii enne põhiannuse manustamist kui ka manustamise ajal. Põhiannus tuleb süstida aeglaselt tõusvates annustes, eriti lumbaarset ja torakaalset epiduraalset 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 koguannuses 0,2-0,5 ml/kg, mis on võrdne annusega 1-2,5 mg/kg.

Alla 1-aastastel lastel ei ole 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 lokaalanestetikumide 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 lokaalanestetikumide esterühendite või nende metaboliit PABA suhtes.
- 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 regionaalneesteesia (Bier'i blokaad), kuna bupivakaiini sattumisel ekslikult vereringesse võib ilmned aäge 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 lokaalanestetikumi 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 lokaalanestetikumi suure annuse manustamist hea verevarustusega piirkonda, tihti suurte veresoonte lähedale. See suurendab ohtu ravimi ekslikuks sattumiseks veresoonde ja/või jõudmiseks süsteemsesse vereringesse, mis omakorda võib viia plasmakontsentratsiooni tõusuni.

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
- Osalise või täieliku südameblokaadiga patsiendid, kuna lokaalanestetikumid 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 lokaalanestetikumist, 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 mõõduvat nägemiskaotust, kardiovaskulaarset kollapsit, õhupuudust, krampe jne. Need seisundid tuleb diagnoosida ja anda viivitamatult abi.
- Lokaalanestetikumide 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 kooreaktsioonide raskusaste on seotud saadud trauma tugevusega, lokaalanestetikumi kontsentratsiooniga ja toime kestusega kudedes. Seetõttu tuleks bupivakaiini, nagu ka kõiki teisi lokaalanestetikume 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. Enamikul teatatud juhtudest on kondrolüüs tekkinud õlaliigeses. Paljude erinevate tegurite ning teaduskirjanduses avaldatud toimetehhanismi 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. Selliste toimete esinemisriski saab vähendada näiteks vasopressorit süstides. Vererõhu languse korral tuleb kohe veenisisesi manustada sümpatomimeetikumi ja vajadusel korrata.

Liigesesiseste süstete korral tuleb olla ettevaatlik, kui on põhjust kahtlustada hiljuti tekkinud suurt liigesesisest traumat või kui kirurgilise vahelesegamise käigus on liigespind laialatuslikult 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 toimele. 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 vähemtõsised 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 retrobulbaarselt.

### **Lapsed**

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 kulus 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 kõrgest 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 vastündinut 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 teiste samasuguste pikaajalise toimega lokaalanesteetikumidega. 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 (krambid, suuümbruse piirkonna tundehäired, keele tuimus, ülikuulmiserksus (hüperakuusia), nägemishäired, teadvusekadu, värin, teadvuse kaotuse tekkimise tunne, 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 lokaalanesteetikumi suurenenud kontsentratsioonist veres, mis võivad olla tingitud kas ekslikust süstest veresoonde, üleannustamisest või kiirest imendumisest veresoontega hästi varustatud piirkonnas (vt lõik 4.4). Kesknärvisüsteemi nähud on sarnased kõikide amiiditüüpi lokaalanesteetikumidega, 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 tekkimisetunne, ülikuulmiserksus, tinnitus ja nägemishäired. Kõnehäired, lihaste tõmblus 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 omadega. Siiski võib lastel lokaalanesteetikumide kõrvaltoimete esimesi nähte olla raske märgata, kui blokaad on teostatud üldanesteesia ajal.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **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 langus) ilmnemisel peab kaaluma sobivat ravi intravenoossete lahustega, lipiidemulsiooniga, veresooni ahendavate ja/või inotropsete 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 varustus, 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 pärast süstet), kuna lokaalanesteetikumi kontsentratsioon tõuseb veres aeglasemalt (vt lõigud 4.8.2 ja 4.8.3)

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: lokaalanesteetikum. ATC-kood: N01BB81.

Bupivakaiin on pika toimeajaga amiiditüüpi lokaalanesteetikum, millel on nii anesteetiline kui analgeetiline toime. Suurtes annustes tekitab kirurgilist anesteesiat, väiksemates annustes aga tundenärvide blokaadi (analgeesiat) 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 pöörduvalt närviimpulsside ülekannet, pärssides naatriumioonide transporti läbi närviraku membraani. Närviraku membraanides asuvaid naatriumkanaleid peetakse lokaalanesteetikumide sihtmärgiks organismis.

Lokaalanesteetikumid võivad samasugust toimet avaldada ka teistes erutusülekandes osalevates rakumembraanides (nagu peaaaju- 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 südameveresoonkonna talitluse häired, kuna nende vallandumiseks piisab madalamast plasmakontsentratsioonist. Lokaalanesteetikumi otsene toime südamele põhjustab erutusjuhtivuse aeglustumist, südamelihase 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 jaotuskoefitsent 346 (25°C n-oktanool/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 plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on veidi muutunud. Nimetatud muutused sõltuvad blokaadi liigist, annusest ja ravimi kontsentratsioonist. Täiskasvanuil vähendab adrenaliin maksimaalset plasmakontsentratsiooni: brahiaalse närvipõimiku blokaadi puhul kuni 50% võrra ja epiduraalblokaadi korral 5-25% võrra.

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. Seundumata, st farmakoloogiliselt aktiivse bupivakaiini kontsentratsioon plasmas on enne ja pärast kirurgilist operatsiooni sama.

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

Bupivakaiin metaboliseeritakse peamiselt maksas, eelkõige aromaatsel hüdroksüleerumisel 4hüdroksü-bupivakaiiniks ja N-dealküleerumisel pipekolüülksüliidiiniks (PPX), vahendatuna tsütokroom P4503A4 poolt. 24 tunni jooksul eritub ligikaudu 1% bupivakaiinist muutumatul 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 tavapärase ühekordset ja korduvat manustamist sisaldavate toksikoloogiliste, reproduktsioonitoksilisuse, mutageensuse ja paikse toksilisuse hindamiseks läbiviidud ohutusuringute tulemused ei viita ravimi muude kui suures annuses manustatud ravimi toimega otseselt seotud kõrvaltoimete (nt kesknärvisüsteemis ja südame-veresoonkonnas) tekkevõimalustele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

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 karbonaatlahuseid, võib tekkida väljasadenemine.

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Süstelahus 20 ml viaalis, 1, 5, 10, 20 tk pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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 käsitlemisjuhend**

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. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA**

**Müügiloa hoidja ja tootja**

Teisele müügiloa hoidja:

UAB Ideal Trade Links  
Kerupės g. 17, Zapyškis  
LT-53431 Kauno r.  
Leedu

Tootja:

Recipharm Monts S.A.S.  
18, rue de Montbazou  
F-37260, Monts  
Prantsusmaa

Ümberpakendaja:

UAB Entafarma  
Klonėnų vs. 1  
LT-19156 Širvintų r. sav.  
Leedu

või

Cefea Sp. z o.o. sp. k.  
ul. Działkowa 56  
02-234 Warszawa  
Poola

**8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER**

1013220

**9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

03.11.2020

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Infoleht on viimati uuendatud novembris 2020.**