

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MARCAINA 5 mg/ml soluzione iniettabile
MARCAINA 5 mg/ml iperbarica soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Marcaina 5 mg/ml soluzione iniettabile

1 ml di soluzione contiene:
Principio attivo: Bupivacaina cloridrato 5 mg.

Marcaina 5 mg/ml iperbarica soluzione iniettabile

*1 ml di soluzione contiene:
Principio attivo: Bupivacaina cloridrato 5 mg.*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Marcaina si può utilizzare in ogni tipo di anestesia periferica:

- infiltrazione locale tronculare, loco-regionale
- blocco simpatico
- blocco endovenoso retrogrado e blocco endoarterioso (limitatamente alla forma senza vasocostrittore)
- peridurale, sacrale
- spinale subaracnoidea.

Marcaina è quindi indicata in tutti gli interventi di chirurgia generale, ortopedia, oculistica, otorinolaringoiatria, stomatologia, ostetricia e ginecologia, dermatologia, sia impiegata da sola sia associata a narcosi.

MARCAINA 5 mg/ml soluzione iniettabile

- Anestesia chirurgica negli adulti e nei bambini al di sopra dei 12 anni di età
- Gestione del dolore acuto negli adulti, negli infanti e nei bambini al di sopra di 1 anno di età.

MARCAINA 5 mg/ml iperbarica soluzione iniettabile

- *Anestesia spinale negli adulti e nei bambini di tutte le età.*

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

1/17

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini sopra i 12 anni di età

Marcaina è solitamente usata in dosaggi minimi, variabili secondo le indicazioni, da 2-3 mg a 100-150 mg, come indicato a titolo orientativo nella tabella:

Tipo di anestesia	Conc. %	Dosaggio		Osservazioni
		ml	mg	
Blocco del trigemino	0,50	0,5-4	2,5-20	
Blocco ascellare	0,50	10-30	50-150	
Blocco intercostale	0,50	3-5	15-25	La dose è per ogni spazio intercostale
Peridurale	0,50	10-20	50-100	
Peridurale continua	0,50	Si inizia con 10 ml, poi 3-5-8 ml ogni 4-6 ore, secondo i segmenti che si desiderano anestetizzare e l'età del paziente		
Sacrale	0,50	15-20	75-100	
Blocco e.v. retrogrado	0,50	15-25	75-125	
Blocco pelvico	0,50	20-30	100-150	
Spinale subaracnoidea	0,50	4	20	

Attenzione: le fiale, non contenendo eccipienti parasettici, vanno utilizzate per una sola somministrazione. Eventuali rimanenze andranno scartate.

Il dosaggio massimo per un adulto e per singola somministrazione non dovrebbe superare i 150 mg, corrispondenti a 30 ml della soluzione da 5 mg/ml più in generale, la dose di sicurezza sia per adulti sia per bambini, che è consigliabile non superare, è di 2 mg/kg per singola somministrazione.

Nella terapia antalgica protratta si impiegano solitamente dosi variabili da 0,25 a 1 mg/kg di peso corporeo; la somministrazione può essere ripetuta 2-3 volte nelle 24 ore.

N.B. Quando si effettuano blocchi prolungati per somministrazione in boli successivi, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale.

La dose da somministrare deve essere calcolata basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente. È necessario usare le dosi più basse che possano consentire di ottenere una adeguata anestesia. Possono manifestarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio attività e durata. Il grado di diffusione dell'anestesia può essere difficilmente prevedibile ma viene influenzato dal volume di farmaco somministrato specialmente per quanto riguarda le soluzioni isobariche.

Per prevenire una iniezione intravascolare accidentale, va effettuata una aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o in

dosi crescenti. Durante la procedura controllare accuratamente le funzioni vitali del paziente e mantenere il contatto verbale. Nel caso in cui sia richiesta una anestesia epidurale, si raccomanda di far precedere una dose test di 3-5 ml di bupivacaina con adrenalina. Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca; un'iniezione intratecale accidentale si riconosce da segni di blocco spinale. Al primo segno di tossicità, interrompere immediatamente la somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

MARCAINA 5 mg/ml soluzione iniettabile

Pazienti pediatrici da 1 a 12 anni di età

I dati sulla sicurezza ed efficacia di Marcaina soluzione iniettabile nei bambini con età inferiore a 12 anni sono limitati.

Procedure di anestesia regionali pediatriche devono essere effettuate da medici qualificati che hanno familiarità con questa popolazione e con la tecnica.

Le dosi della tabella devono essere considerate come linee guida per l'uso in pediatria. Possono verificarsi variazioni individuali.

Nei bambini con peso corporeo elevato è spesso necessaria una graduale riduzione del dosaggio che deve basarsi sul peso corporeo ideale. Testi di riferimento devono essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

Deve essere utilizzata la dose più bassa necessaria per una adeguata anestesia.

Dose raccomandata per i bambini da 1 a 12 anni di età

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg	Inizio min	Durata dell'effetto ore
Blocco del Campo operatorio (ad es, blocco dei nervi minori e infiltrazione)	5.0		0.5-2.0		
Blocco dei Nervi Periferici (ad es. ileoinguinali-ileoipogastrici)	5.0		0.5-2.0	a)	

^{a)}L'inizio e la durata del blocco dei nervi periferici dipendono dal tipo di blocco e dalla dose somministrata.

Nei bambini il dosaggio deve essere calcolato sulla base del peso fino a 2 mg/kg.

Per evitare l'iniezione intravascolare, l'aspirazione deve essere ripetuta prima e durante la somministrazione della dose principale. Questa deve essere iniettata lentamente in dosi incrementali, in particolare nelle vie epidurali lombare e toracica, osservando costantemente e attentamente le funzioni vitali del paziente.

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

3/17

È stata eseguita infiltrazione peritonsillare nei bambini sopra i 2 anni di età con bupivacaina 2,5 mg/ml alla dose di 7,5-12,5 mg per tonsilla.

Blocchi ileoinguinali-ileoipogastrici sono stati effettuati nei bambini di 1 anno o più grandi con bupivacaina 2,5 mg/ml alla dose di 0,1-0,5 ml/kg equivalente a 0,25-1,25 mg/kg. I bambini dai 5 anni o più grandi hanno ricevuto bupivacaina 5 mg/ml alla dose di 1,25-2 mg/kg.

Per blocchi penieni bupivacaina 5 mg/ml è stata utilizzata alle dosi totali di 0,2-0,5 ml/kg equivalenti a 1-2,5 mg/kg.

La sicurezza e l'efficacia di Marcaina nei bambini < 1 anno di età non sono state stabilite.

Sono disponibili solo dati limitati.

La sicurezza e l'efficacia dell'iniezione del bolo epidurale intermittente o dell'infusione continua non sono state stabilite. Sono disponibili solo dati limitati.

MARCAINA 5 mg/ml iperbarica soluzione iniettabile

Neonati, infanti e bambini sopra i 40 kg

MARCAINA 5 mg/ml iperbarica soluzione può essere usata nei bambini.

Una delle differenze tra bambini piccoli e adulti è il volume relativamente alto del liquido cerebrospinale (CSF) negli infanti e nei neonati, che richiede una dose/kg relativamente più grande per produrre lo stesso livello di blocco rispetto agli adulti.

Procedure di anestesia regionali pediatriche devono essere effettuate da medici qualificati che hanno familiarità con questa popolazione e con la tecnica.

Le dosi della tabella devono essere considerate come linee guida per l'uso in pediatria.

Possano verificarsi variazioni individuali.

Testi di riferimento devono essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

Deve essere utilizzata la dose più bassa necessaria per una adeguata anestesia.

Dose raccomandata nei neonati, infanti e bambini

<i>Peso corporeo (kg)</i>	<i>Dose (mg/kg)</i>
<i><5</i>	<i>0.40-0.50 mg/kg</i>
<i>Da 5 a 15</i>	<i>0.30-0.40 mg/kg</i>
<i>Da 15 a 40</i>	<i>0.25-0.30 mg/kg</i>

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri anestetici locali di tipo amidico, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso di bupivacaina 7,5 mg/ml è controindicato nell'anestesia epidurale in ostetricia (vedere paragrafo 4.4). Anestesia intravenosa regionale (Bier Block) in quanto la perdita accidentale di bupivacaina nel circolo potrebbe provocare reazioni tossiche sistemiche acute.

Controindicazioni generali devono essere prese in considerazione in caso di anestesia intratecale:

- malattie acute attive del sistema nervoso centrale, come meningite, tumori,*
- poliomielite ed emorragie intracraniche*

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

4/17

- stenosi spinale e malattia attiva della colonna vertebrale (per es. spondilite, tubercolosi, tumore) o traumi recenti (per es. fratture)
- setticemia
- anemia perniziosa combinata con degenerazione subacuta del midollo spinale
- infezione piogena della pelle nel sito di iniezione o nella zona circostante
- shock cardiogeno o ipovolemico
- disordini della coagulazione o trattamenti anticoagulanti in corso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati riportati casi di arresto cardiaco o morte a seguito dell'uso di bupivacaina per anestesia epidurale o blocco dei nervi periferici. In alcuni casi la rianimazione è risultata difficile o impossibile nonostante la preparazione e la condotta del personale risultassero apparentemente adeguate (vedere paragrafo 4.3).

L'anestesia intratecale deve essere effettuata solo da un medico o sotto il controllo di clinici dotati della necessaria competenza e esperienza.

Bupivacaina, come tutti gli anestetici locali, quando viene utilizzata per procedure anestetiche locali che determinino elevate concentrazioni ematiche di farmaco, può provocare effetti tossici acuti a carico del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare, soprattutto nel caso di somministrazione intravascolare accidentale o di iniezione in zone molto vascolarizzate. A seguito di elevate concentrazioni sistemiche di bupivacaina, sono state riferite aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, collasso cardiovascolare improvviso e morte. *Tuttavia, alle dosi di norma utilizzate per l'anestesia intratecale, non sono previste concentrazioni sistemiche elevate.*

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. E' necessario avere la disponibilità immediata dell'equipaggiamento e dei farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza.

Nei pazienti sottoposti a blocco maggiore o che ricevono dosi elevate di farmaco deve essere inserito, prima della somministrazione dell'anestetico locale, un catetere endovenoso. Il medico deve avere effettuato un addestramento completo e adeguato sulla procedura da utilizzare e deve essere esperto nella diagnosi e trattamento di effetti indesiderati, tossicità sistemica o altre complicanze (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Il blocco dei nervi maggiori periferici può comportare la somministrazione di un elevato volume di anestetico locale in zone molto vascolarizzate, spesso vicino a grossi vasi dove esiste un aumentato rischio di iniezione intravascolare e/o di rapido assorbimento sistemico, che può portare a concentrazioni plasmatiche elevate.

Sebbene l'anestesia regionale rappresenti frequentemente la tecnica anestetica di elezione, alcuni pazienti richiedono una speciale attenzione per ridurre il rischio di pericolosi effetti collaterali:

- pazienti anziani o debilitati;
- pazienti con blocco cardiaco parziale o completo in quanto gli anestetici locali possono deprimere la conduzione cardiaca;
- pazienti con patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale;
- pazienti in avanzato stato di gravidanza;

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

5/17

- *i pazienti ipovolemici possono sviluppare ipotensione grave e improvvisa durante l'anestesia intratecale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato. L'ipotensione di norma si osserva dopo blocco intratecale nell'adulto;*
- *i pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere sottoposti a stretta sorveglianza e va considerata l'opportunità del monitoraggio ECG in quanto gli effetti a livello cardiaco possono essere additivi.*

Danno epatico indotto da farmaco

(Applicabile **solo** per MARCAINA 5 mg/ml soluzione iniettabile)

A seguito di iniezioni ripetute o infusioni a lungo termine di bupivacaina è stata osservata disfunzione epatica, con aumenti reversibili di alanina aminotransferasi (ALT), fosfatasi alcalina (AlkP), e bilirubina.

Un ridotto numero di articoli in letteratura ha segnalato l'associazione tra l'uso di bupivacaina e lo sviluppo di danno epatico indotto da farmaco (DILI), soprattutto con l'uso prolungato. Sebbene la patofisiologia di questa reazione rimanga da chiarire, la sospensione immediata di bupivacaina ha portato a un rapido miglioramento clinico. Se si osservano segni di disfunzione epatica durante la somministrazione di bupivacaina, il medicinale deve essere interrotto.

Alcune tecniche di anestesia locale possono essere associate a reazioni avverse severe, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato:

- Blocco nervoso centrale: può provocare depressione cardiovascolare specialmente in presenza di ipovolemia. L'anestesia epidurale deve quindi essere utilizzata con cautela in pazienti con ridotta funzionalità cardiovascolare;
- Iniezioni retrobulbari: possono, in casi molto rari, raggiungere lo spazio subaracnoideo cerebrale provocando cecità temporanea, collasso cardiovascolare, apnea, convulsioni, ecc. Tali reazioni devono essere diagnosticate e trattate immediatamente;
- Iniezioni retro e peribulbari di anestetici locali: comportano un basso rischio di disfunzione muscolare persistente a livello oculare. Cause primarie includono traumi e/o effetti tossici locali a carico di muscoli e/o nervi. La gravità di tali reazioni a carico dei tessuti è correlata alla entità del trauma, alla concentrazione di anestetico locale e alla durata di esposizione tissutale all'anestetico locale. Come per tutti gli anestetici locali, è quindi necessario usare le dosi e le concentrazioni più basse che possano consentire di ottenere l'effetto ricercato. I vasocostrittori possono aggravare reazioni a carico dei tessuti e devono essere utilizzati solamente se indicati. Iniezioni intra-arteriose accidentali nella regione cranica e cervicale possono provocare sintomi cerebrali immediati anche a basse dosi.
- Il blocco paracervicale può talvolta provocare bradicardia/tachicardia fetale. E' quindi necessario un attento monitoraggio della frequenza cardiaca fetale.
- L'infusione intra-articolare continua non è un'indicazione approvata per Marcaina. Tuttavia sono stati registrati, esclusivamente in Nord America, casi post-marketing di condrolisi in pazienti che hanno ricevuto infusione intra-articolare continua post-operatoria di anestetici locali. La maggioranza dei casi di condrolisi riportati hanno coinvolto l'articolazione della spalla. Non è stato stabilito un nesso di causalità.

Una reazione avversa rara ma grave a seguito di anestesia spinale è il blocco spinale totale o alto e conseguente depressione cardiovascolare e respiratoria. La depressione cardiovascolare

è provocata dal blocco simpatico esteso con conseguente ipotensione profonda e bradicardia o anche arresto cardiaco. La depressione respiratoria può essere causata dal blocco della innervazione dei muscoli respiratori, incluso il diaframma. Il rischio di blocco spinale totale o alto è maggiore nei pazienti anziani o in avanzato stato di gravidanza. In questi pazienti la dose deve quindi essere ridotta.

L'insorgenza di danni neurologici è una conseguenza rara dell'anestesia intratecale e può comportare parestesia, anestesia, debolezza motoria e paralisi. Occasionalmente tali danni sono permanenti.

Si raccomanda cautela nei pazienti con disturbi neurologici quali sclerosi multipla, emiplegia, paraplegia e disturbi neuromuscolari anche se si ritiene che l'anestesia intratecale non influisca negativamente su tali disturbi. Prima di iniziare il trattamento, bisogna prendere in considerazione se i benefici siano maggiori dei possibili rischi per il paziente.

L'anestesia epidurale può provocare ipotensione e bradicardia. Il rischio può essere ridotto con il preriempimento del circolo con soluzioni di cristalloidi o di colloidi e/o iniettando un vasopressore. L'ipotensione deve essere trattata immediatamente con la somministrazione, eventualmente ripetuta, di un simpaticomimetico per via endovenosa. Nei bambini, il dosaggio deve essere adeguato all'età e al peso.

Quando bupivacaina viene somministrata per via intra-articolare, si raccomanda cautela nel caso si sospetti un recente trauma intra-articolare maggiore o quando l'intervento chirurgico abbia prodotto una ampia esposizione dell'articolazione in quanto ciò può accelerare l'assorbimento e determinare concentrazioni plasmatiche più elevate.

Qualora si praticino infiltrazioni per anestesia locale in zone sprovviste di possibilità di circolo collaterale (dita, radice del pene, ecc.) è norma cautelativa usare l'anestetico senza vasocostrittore per evitare necrosi ischemica. Nel caso si desiderasse un'ischemia moderata, si può usare Marcaina 0,50% soluzione iniettabile con adrenalina. Il prodotto deve essere usato con assoluta cautela in soggetti in corso di trattamento con farmaci IMAO o antidepressivi triciclici. Prima dell'uso, il medico deve accertarsi dello stato delle condizioni circolatorie dei soggetti da trattare. E' consigliabile usare una adeguata dose-test possibilmente in associazione con adrenalina, al fine di evitare tempestivamente un'accidentale iniezione endovenosa o intratecale. La soluzione anestetica deve essere iniettata con cautela in piccole dosi dopo 10 secondi circa da una preventiva aspirazione. Specialmente quando si devono infiltrare zone molto vascolarizzate, è consigliabile lasciar trascorrere circa 2 minuti prima di procedere al blocco loco-regionale vero e proprio.

Il paziente deve essere mantenuto sotto accurato controllo sospendendo immediatamente la somministrazione al primo segno di allarme (per esempio modificazioni del sensorio).

E' necessario avere la disponibilità immediata dell'equipaggiamento, dei farmaci e del personale idonei al trattamento di emergenza, poichè in casi rari sono state riferite, a seguito dell'uso di anestetici locali, reazioni gravi, talora ad esito infausto, anche in assenza di ipersensibilità individuale all'anamnesi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Marcaina nei bambini < 1 anno di età non sono state stabilite.

Sono disponibili solo dati limitati.

L'uso di bupivacaina per il blocco intra-articolare nei bambini da 1 a 12 anni di età non è stato documentato.

L'uso di bupivacaina per il blocco dei nervi maggiori nei bambini da 1 a 12 anni di età non è stato documentato.

Nei bambini l'anestesia epidurale deve essere somministrata a dosi incrementali commisurate alla loro età e al loro peso poiché specialmente l'anestesia epidurale a livello toracico può causare grave ipotensione e insufficienza respiratoria.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Bupivacaina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, ad esempio certi antiaritmici come lidocaina, mexiletina e tocainide in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. Si consiglia cautela nei pazienti trattati con antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) nonostante l'assenza di studi specifici di interazione con tale classe di farmaci (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Si ritiene che un gran numero di donne in gravidanza e in età fertile sia stato trattato con bupivacaina. Fino ad ora non sono stati riportati disturbi specifici del processo riproduttivo (es.: nessun aumento dell'incidenza delle malformazioni neonatali – vedere anche paragrafo 5.2). *Nelle pazienti in avanzato stato di gravidanza, la dose in caso di anestesia spinale, deve essere ridotta (vedere anche paragrafo 4.4).*

Le reazioni avverse a carico del feto dovuti agli anestetici locali, ad esempio bradicardia fetale, sembrano più evidenti nel blocco paracervicale. Tali effetti possono essere dovuti a elevate concentrazioni di anestetico che raggiungono il feto.

Allattamento

Come altri anestetici locali, bupivacaina può essere escreta nel latte materno ma in così ridotta quantità che generalmente non vi è rischio per il neonato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Marcaina compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Gli anestetici locali, oltre all'effetto anestetico diretto, possono avere un effetto molto lieve sulla funzione mentale e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del sistema nervoso centrale e possono temporaneamente influire in modo negativo sulla locomozione e sul grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse di Marcaina è sovrapponibile a quello degli altri anestetici locali a lunga durata d'azione. Le reazioni avverse da farmaco sono difficilmente distinguibili dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco di conduzione nervosa (quali diminuzione della pressione arteriosa, bradicardia, *ritenzione urinaria temporanea*) e da eventi provocati direttamente dalla iniezione (ad es. trauma della fibra nervosa, *ematoma spinale*) o indirettamente (ad es. ascesso epidurale e *meningiti*) o da eventi associati a perdita

cerebrospinale (ad es. cefalea post-puntura durale). L'insorgenza di danni neurologici è una conseguenza rara ma ben nota dell'anestesia regionale e in particolare, dell'anestesia epidurale e spinale.

Tabella delle reazioni avverse :

Molto comune ($\geq 1/10$)	Patologie vascolari: ipotensione Patologie gastrointestinali: nausea.
Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Patologie del sistema nervoso: parestesie, vertigini, <i>cefalea post-puntura durale</i> Patologie cardiache: bradicardia Patologie vascolari: ipertensione Patologie gastrointestinali: vomito <i>Patologie renali e urinarie</i> : ritenzione urinaria, <i>incontinenza urinaria</i> .
Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Patologie del sistema nervoso: segni e sintomi di tossicità SNC (convulsioni, parestesia nella regione circumorale, insensibilità della lingua, iperacusia, disturbi visivi, perdita di coscienza, tremore, sensazione di testa vuota, tinnito, disartria, <i>paresi, disestesia</i>) <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: debolezza muscolare, mal di schiena</i> .
Raro ($\geq 1/10000, < 1/1.000$)	Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche, reazioni/shock anafilattico Patologie del sistema nervoso: neuropatia, lesione nervosa periferica, aracnoidite, paresi, paraplegia, blocco spinale totale (non intenzionale), <i>paralisi</i> . Patologie dell'occhio: diplopia Patologie cardiache: arresto cardiaco, aritmie cardiache Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: depressione respiratoria.

Altri effetti indesiderati riportati includono fenomeni di stimolazione nervosa centrale (eccitazione, disorientamento, midriasi, aumento del metabolismo e della temperatura corporea, trisma, sudorazione, tachipnea, broncodilatazione, vasodilatazione) e reazioni allergiche con manifestazioni a carattere locale (orticaria, prurito) o sistemico (broncospasmo).

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni tossiche sistemiche interessano principalmente il sistema nervoso centrale e il sistema cardiovascolare. Tali reazioni sono provocate da elevate concentrazioni ematiche dell'anestetico locale a seguito di iniezione intravasale accidentale, sovradosaggio o assorbimento eccezionalmente rapido da zone molto vascolarizzate (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni a carico del sistema nervoso centrale sono sovrapponibili a quelle degli altri anestetici locali di tipo amidico mentre le reazioni a livello cardiaco dipendono, sia a livello quantitativo che qualitativo, in maggior misura dal farmaco.

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

Marcaina iperbarica, nelle condizioni di uso raccomandate, è improbabile che promuova livelli ematici sufficientemente elevati da causare tossicità sistemica. Tuttavia se altri anestetici locali vengono somministrati in concomitanza, gli effetti tossici sono additivi e possono causare tossicità sistemica.

La tossicità a carico del **sistema nervoso centrale** si manifesta gradualmente, con sintomi e segni di gravità crescente. I primi sintomi sono, di norma, parestesia nella regione circumorale, insensibilità della lingua, sensazione di testa vuota, iperacusia, tinnito e disturbi visivi. Disartria, spasmo muscolare o tremore sono manifestazioni più gravi e precedono l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con comportamenti eretistici. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive che possono durare da alcuni secondi a parecchi minuti. Dopo le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare, di una interferenza con la respirazione e della eventuale mancanza di pervietà delle vie aeree, si manifestano rapidamente ipossia e ipercapnia. Nei casi gravi si può manifestare apnea. Acidosi, iperpotassiemia, ipocalcemia e ipossia aumentano e amplificano gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo e escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

Nei casi gravi si possono manifestare effetti a carico del **sistema cardiovascolare**, generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale. Nei pazienti profondamente sedati o sottoposti ad anestesia generale, gli effetti a carico dell'apparato cardiovascolare possono insorgere senza effetti prodromici del sistema nervoso centrale. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali, si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmie e anche arresto cardiaco ma in rari casi l'arresto cardiaco è insorto senza effetti prodromici del sistema nervoso centrale.

Popolazione pediatrica

Reazioni avverse al farmaco nei bambini sono simili a quelle degli adulti, ma nei bambini, può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità sistemica da anestetico locale quando il blocco viene somministrato durante anestesia generale.

Trattamento della tossicità sistemica acuta

La somministrazione dell'anestetico locale deve essere sospesa immediatamente se compaiono segni di tossicità sistemica acuta *o di blocco spinale totale*. I sintomi di tossicità del sistema nervoso centrale (convulsioni, depressione del sistema nervoso centrale) devono essere trattati immediatamente con un adeguato sostegno della pervietà delle vie aeree e della respirazione e con la somministrazione di anticonvulsivanti, quali diazepam in dosi di 10-20 mg per via endovenosa; sono sconsigliabili, invece, i barbiturici che possono accentuare la depressione bulbare. Il circolo può essere sostenuto con la somministrazione di cortisonici in dosi appropriate per via endovenosa; possono aggiungersi soluzioni diluite di alfa-beta-stimolanti ad azione vasoconstrictrice (mefentermina, metaraminolo ed altri) o di solfato di atropina.

Se si verificasse depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento adeguato con fluidi per via endovenosa, vasopressori, agenti

inotropi e/o emulsione lipidica. Nei bambini, il dosaggio deve essere adeguato all'età e al peso.

Se dovesse manifestarsi un arresto circolatorio, deve essere effettuata immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. E' di vitale importanza garantire una ossigenazione ottimale, supportare la ventilazione e la circolazione e trattare l'acidosi.

Se si verificasse un arresto cardiaco, potrebbe essere necessario prolungare le manovre di rianimazione per il raggiungimento di un esito favorevole.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche sistemiche immediate (a partire da qualche secondo ad alcuni minuti). In caso di sovradosaggio, la tossicità sistemica si manifesta più tardi (15-60 minuti dopo l'iniezione) e ciò è dovuto ad un rallentato aumento delle concentrazioni ematiche di anestetico locale (vedere paragrafo 4.8 "Tossicità sistemica acuta" e "Trattamento della tossicità sistemica acuta").

Marcaina iperbarica, nelle condizioni di uso raccomandate, è improbabile che promuova livelli ematici sufficientemente elevati da causare tossicità sistemica. Tuttavia se altri anestetici locali vengono somministrati in concomitanza, gli effetti tossici sono additivi e possono causare tossicità sistemica (vedere paragrafo 4.8 "Tossicità sistemica acuta" e "Trattamento della tossicità sistemica acuta").

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali – amidi.

Codice ATC: N01BB01.

Bupivacaina cloridrato (Marcaina) è un anestetico locale, di tipo amidico, a lunga durata d'azione.

Bupivacaina somministrata per anestesia intratecale ha un rapido inizio di attività ed una durata di effetto anestetico medio-lunga.

L'inizio dell'attività e la durata dell'effetto anestetico locale di bupivacaina dipendono dalla dose e dal sito di somministrazione.

Come altri anestetici locali, bupivacaina blocca in modo reversibile la conduzione nervosa e previene l'ingresso di ioni sodio attraverso la membrana cellulare della fibra nervosa. Il canale del sodio della membrana della fibra nervosa è considerato il recettore su cui agiscono gli anestetici locali.

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

11/17

Gli anestetici locali possono possedere effetti simili su altre membrane eccitabili quali cervello e miocardio. Quantità eccessive di farmaco a livello sistemico possono provocare sintomi e segni di tossicità principalmente a carico del sistema nervoso centrale e cardiovascolare.

La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta a concentrazioni plasmatiche inferiori e generalmente precede gli effetti cardiovascolari (vedere paragrafo 4.8). Gli effetti diretti degli anestetici locali sul miocardio includono conduzione lenta, inotropismo negativo fino all'arresto cardiaco.

Effetti cardiovascolari indiretti (ipotensione, bradicardia) si possono manifestare dopo somministrazione per via epidurale e sono correlati all'estensione del blocco simpatico concomitante.

Marcaina 5 mg/ml Iperbarica è una soluzione iperbarica (rispetto al fluido cerebrospinale) e la sua diffusione iniziale nello spazio intratecale è influenzata dalla gravità. In considerazione della bassa dose somministrata, la distribuzione intratecale determina concentrazioni di farmaco relativamente basse e la durata dell'effetto anestetico locale tende ad essere relativamente breve. Rispetto alla soluzione iperbarica, le soluzioni prive di glucosio producono livelli di blocco meno prevedibili ma di durata maggiore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Bupivacaina ha un pKa di 8,2 e un coefficiente di ripartizione di 346 (n-ottanolo/fosfato tampone a pH 7,4 a 25°C). L'attività farmacologica dei metaboliti è inferiore a quella della bupivacaina.

La concentrazione plasmatica della bupivacaina dipende da dose, via di somministrazione e vascolarizzazione del sito di iniezione.

Bupivacaina mostra un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita dell'ordine, rispettivamente, di 7 minuti e 6 ore. *Bupivacaina iperbarica ha anche essa un assorbimento dallo spazio subaracnoideo completo e bifasico, con emivita delle due fasi dell'ordine di 50 e 408 minuti.* Il lento assorbimento è il fattore limitante nella eliminazione della bupivacaina; questo spiega perché l'emivita apparente dopo somministrazione epidurale o subaracnoidea è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa.

In considerazione della bassa dose necessaria per la somministrazione intratecale, le concentrazioni plasmatiche di bupivacaina dopo blocco intratecale sono basse rispetto a quelle riscontrate dopo altre procedure di anestesia regionale. Di norma, l'incremento delle concentrazioni plasmatiche massime è di circa 0,4 mg/litro ogni 100 mg iniettati. Ciò significa che dopo una somministrazione di 20 mg, i livelli plasmatici sarebbero di circa 0,1 mg/litro.

Bupivacaina presenta una clearance plasmatica totale di 0,58 litri/minuto, un volume di distribuzione allo steady state di 73 litri, una emivita terminale di 2,7 ore e un rapporto di estrazione epatica intermedia pari a 0,38 dopo somministrazione endovenosa. È principalmente legata alla alfa-1-glicoproteina acida, con un legame plasmatico pari al 96%.

La clearance di bupivacaina avviene tramite processi metabolici quasi esclusivamente a livello epatico ed è più sensibile alle modifiche della funzione intrinseca degli enzimi epatici piuttosto che alla perfusione epatica.

Nei bambini la farmacocinetica è simile a quella negli adulti.

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

12/17

Durante l'infusione epidurale continua è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile ad un aumento post-operatorio di alfa-1-glicoproteina acida. La concentrazione della frazione non legata, farmacologicamente attiva, è risultata simile prima e dopo l'intervento chirurgico.

Bupivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio fra la frazione legata con quella libera viene prontamente raggiunto. Il grado del legame con le proteine plasmatiche nel feto sembra essere minore di quello osservabile nella madre; questo probabilmente determina una concentrazione plasmatica totale inferiore nel feto.

Bupivacaina viene ampiamente metabolizzata a livello epatico principalmente mediante idrossilazione aromatica a 4-idrossi-bupivacaina e mediante N-dealchilazione a PPX, entrambe mediate dal citocromo P450 3A4. Circa l'1% di bupivacaina viene escreto come farmaco immodificato nelle urine nelle 24 ore e circa il 5% come PPX. Le concentrazioni plasmatiche di PPX e di 4-idrossi-bupivacaina durante e dopo somministrazione continua di bupivacaina sono basse rispetto al composto originale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base agli studi farmacologici convenzionali di tollerabilità, di tossicità per dosi singole e ripetute, di tossicità riproduttiva, di potenziale mutageno e di tossicità locale, non si sono evidenziati rischi per l'uomo, a parte quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di bupivacaina (quali ad esempio segni a carico del sistema nervoso centrale e cardiotoxicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzioni isotoniche

Marcaina 5 mg/ml soluzione iniettabile

sodio cloruro

sodio idrossido (regolatore di pH)

acido cloridrico (regolatore di pH)

acqua per preparazioni iniettabili

Soluzioni ipertoniche

Marcaina 5 mg/ml iperbarica soluzione iniettabile

glucosio monoidrato

sodio idrossido (regolatore di pH)

acido cloridrico (regolatore di pH)

acqua per preparazioni iniettabili.

La densità relativa delle soluzioni è 1,026 a 20°C (corrispondente a 1,021 a 37°C).

6.2 Incompatibilità

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

13/17

La solubilità di bupivacaina a pH superiore a 6,5 è limitata. Ciò va tenuto in considerazione quando vengono aggiunte soluzioni alcaline, quali carbonati, che possono far precipitare la soluzione.

6.3 Periodo di validità

Marcaina 5 mg/ml soluzione iniettabile: 5 anni.

Marcaina 5 mg/ml iperbarica soluzione iniettabile: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Marcaina e *Marcaina Iperbarica*: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro neutro, tipo I.

Marcaina 5 mg/ml soluzione iniettabile: 5 fiale da 5 ml.

Marcaina 5 mg/ml iperbarica soluzione iniettabile: 5 fiale sterili da 4 ml in confezione sterile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le soluzioni non contengono conservanti, sono monouso e devono essere utilizzate immediatamente dopo l'apertura. Eventuale farmaco residuo deve essere eliminato

Le fiale di Marcaina non vanno risterilizzate.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Marcaina 5 mg/ml soluzione iniettabile

5 fiale da 5 ml – AIC 021409356

Marcaina 5 mg/ml iperbarica soluzione iniettabile

5 fiale sterili da 4 ml in confezione sterile - AIC 021409418

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marcaina 5 mg/ml soluzione iniettabile

5 fiale da 5 ml – 28-nov-2003/ 01- giu-2010

Marcaina 5 mg/ml iperbarica soluzione iniettabile

5 fiale sterili da 4 ml in confezione sterile – 17-giu-2016

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

14/17

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Le scritte in italico sono inerenti alla formulazione iperbarica

15/17