

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Marcain® adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml injektioneste, liuos

Marcain® adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 1 millilitra sisältää bupivakaiinihydrokloridimonohydraattia vastaten bupivakaiinihydrokloridia 2,5 mg ja adrenaliinitartraattia vastaten adrenaliinia 5 mikrog.

Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 1 millilitra sisältää bupivakaiinihydrokloridimonohydraattia vastaten bupivakaiinihydrokloridia 5 mg ja adrenaliinitartraattia vastaten adrenaliinia 5 mikrog.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium 3,1 mg/ml ja natriummetabisulfiitti 0,5 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Steriili, isotoninen, väritön ja kirkas liuos, joka sisältää natriummetabisulfiittia hapettumisen estämiseksi ja jonka pH-arvo on säädetty natriumhydroksidilla ja/tai suolahapolla (pH 3,3-5,0).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden lasten kirurginen anestesia

- epiduraalipuudutus kirurgisissa toimenpiteissä, myös keisarileikkauksessa
- suuret johtopuudutukset
- paikallispuudutukset.

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden lasten akuutin kivun hoito

- epiduraalinen kestoinfuusio tai jaksottainen bolusannostelu, esim. postoperatiivinen kipu
- paikallispuudutukset.

4.2. Annostus ja antotapa

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Marcain adrenalin 5,0 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionesteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja on saatavilla vain vähän. Pienemmät vahvuudet saattavat soveltua paremmin annettavaksi 1–12-vuotiaille lapsille.

Pediatristen potilaiden regionaalipuudutuksen saa toteuttaa lääkäri, joka on perehtynyt tämän populaation hoitoon ja tähän tekniikkaan.

Taulukossa esitetyt annokset on katsottu riittäviksi puudutuksen aikaansaamiseen ja niitä tulee käyttää suuntaa antavina ohjeina aikuisilla. Esitetyt luvut kuvaavat tarvittavia keskimääräisiä annoksia. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin.

Pienintä annosta riittävän puudutuksen aikaansaamiseksi tulee käyttää.

Puudutuksen kestoaikaa voi pidentyä adrenaliinia sisältävillä liuoksilla.

Huom! Adrenaliinin systeemiset vaikutukset on otettava huomioon käytettäessä suuria määriä adrenaliinipitoisia liuoksia. Marcain adrenalin -valmistetta ei saa käyttää epiduraalipuudutukseen synnytyskipujen hoidossa (lukuun ottamatta käyttöä testiannoksena), koska adrenaliinin lisäämisestä koituva hyöty ei ole osoittautunut suuremmaksi kuin sen aiheuttama riski.

Pitkäkestoisten puudutusten yhteydessä, annettuna joko kestoinfusiona tai toistettuina annoksina, on huomioitava toksisten plasmapitoisuuksien tai hermovaurioiden riski.

Lääkärin kokemus ja potilaan somaattisen tilan tuntemus ovat tärkeitä oikean annoksen määrittämisessä. Puudutuksen alkamisen ja keston suhteen esiintyy yksilöllistä vaihtelua.

Annostus aikuisilla

	Pitoisuus mg/ml	Määrä ml	Annos mg	Puudutuksen alkamis- nopeus min	Puudutuksen kesto tuntia⁷⁾
KIRURGINEN ANESTESIA					
Lumbaalinen epiduraalipuudutus¹⁾					
▪ Kirurgiset toimenpiteet	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
▪ Keisarileikkaus	5,0	15-30	75-150	15-30	2-6
Torakaalinen epiduraalipuudutus¹⁾					
▪ Kirurgiset toimenpiteet	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	3-4
Kaudaalinen epiduraalipuudutus¹⁾					
	2,5	20-30	50-75	20-30	3-4
	5,0	20-30	100-150	15-30	4-6
Suuret johtopuudutukset²⁾ (esim. hartiapunospuudutus, 3-1 –puudutus, iskiashermon puudutus)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Paikallispuudutus (esim. pienet johtopuudutukset ja infiltraatiopuudutus)	2,5	< 60	< 150	1-3	3-4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8
AKUUTIN KIVUN HOITO⁸⁾					
Lumbaalinen epiduraalipuudutus					
▪ Jaksoittaiset injektiot ³⁾ (postoperatiivisen kivun hoito)	2,5	6-15; lyhyin antoväli 30 min.	15-37,5; lyhyin antoväli 30 min.	2-5	1-2
▪ Kestoinfuusio ⁴⁾⁸⁾	2,5	5-7,5 ml/h	12,5-18,8 mg/h	-	-
Torakaalinen epiduraalipuudutus ▪ Kestoinfuusio ⁴⁾	2,5	4-7,5 ml/h	10-18,8 mg/h	-	-
Intra-artikulaarinen injektio⁵⁾⁶⁾ (esim. polvinivelen tähytys)	2,5	≤ 40	≤ 100	5-10	2-4 tuntia huuhtelun

					jälkeen
Paikallispuudutus (esim. pienet johtopuudutukset ja infiltraatiopuudutus)	2,5	≤ 60	≤ 150	1-3	3-4

- 1) Annos sisältää testiannoksen.
- 2) Suuriin johtopuudutuksiin tarkoitetut annokset on sovittava annostelupaikan ja potilaan terveydentilan mukaisiksi. Interskaleenisissa ja supraklavikulaarisissa hartiapunoksen puudutuksissa voi esiintyä useammin vakavia haittavaikutuksia käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta. Ks. myös kohta 4.4.
- 3) Maksimiannos ≤ 400 mg/24 h.
- 4) Ko vahvuutta käytetään usein epiduraalin antoon yhdessä sopivan opioidin kanssa kivun hoitoon. Maksimiannos ≤ 400 mg/24 h.
- 5) Jos bupivakaiinia annetaan muitakin antotapoja käyttäen samalle potilaalle ei 150 mg:n kokonaisannosrajaa saa ylittää.
- 6) Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat puudutetta postoperatiivisesti jatkuvana infusiona niveleen. Jatkuva nivelensisäinen infuusio ei ole Marcain-valmisteen hyväksytty käyttöaihe.
- 7) Marcain ilman adrenaliinia
- 8) Marcain adrenalin -valmistetta ei saa käyttää epiduraalipuudutukseen synnytyskipujen hoidossa (lukuun ottamatta käyttöä testiannoksena), koska adrenaliinin lisäämisestä koituva hyöty ei ole osoittautunut suuremmaksi kuin sen aiheuttama riski.

Huomaa! Säilytysaineita sisältäviä puudutteita (esim. injektiopullot, joista otetaan useita annoksia) ei tule käyttää intratekaaliseen tai epiduraaliseen antoon. Muihin puudutusmenetelmiin voidaan käyttää 15 ml:n annosta.

Yleisesti kirurgisessa anestesiassa (esim. epiduraalipuudutus) tarvitaan korkeita puudutepitoisuuksia ja suurempia puudutemääriä. Pienten hermojen puuduttamiseen tai kun vaaditaan kevyempää johtopuudutusta (esim. synnytyskipujen lievitys) riittää pienemmän vahvuuden omaava puudute. Puudutteen tilavuus vaikuttaa anestesia-alueen laajuuteen.

Kun epiduraalipuudutus on ruiskutettava, suositellaan käytettäväksi 3–5 ml:n testiannosta adrenaliinia sisältävää bupivakaiinia. Puudutteen suonensisäisen injektion välttämiseksi aspiraatio tulee suorittaa ennen ruiskutusta ja toistaa kokonaisannoksen ruiskutuksen aikana. Kokonaisannos tulee ruiskuttaa hitaasti nopeudella 25-50 mg/min, samalla seuraten potilaan elintoimintoja ja ylläpitää jatkuvaa puhekontaktia. Tahaton suonensisäinen injektio havaitaan tällöin hetkellisenä sydämen syketaajuuden lisääntymisenä ja intratekaalinen injektio spinaalipuudutuksena. Jos toksisia oireita ilmenee, ruiskutus tulee lopettaa välittömästi.

Kokemusten mukaan 400 mg annettuna 24 tunnin aikana on hyvin siedetty keskivertoaikuisella.

Lapset 1-12 -vuotta

Annostus

Taulukon annokset ovat ohjeellisia pediatriassa käytössä. Yksilöllisiä eroja esiintyy. Ylipainoisilla lapsilla annos tulee laskea ihannepainon mukaan. Alan oppikirjoista tulee varmistaa eri puudutustekniikoihin ja yksittäisiin potilastarpeisiin liittyvät seikat.

	Pitoisuus mg/ml	Määrä ml	Annos mg	Puudutuksen alkamis- nopeus min	Puudutuksen kesto tuntia
AKUUTIN KIVUN HOITO (leikkauksen aikana ja sen jälkeen)					
Kaudaalinen epiduraalipuudutus	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

Lumbaalinen epiduraalipuudutus	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Torakaalinen epiduraalipuudutus^a	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

^a Torakaalinen epiduraalipuudutus on annettava vähittäin suurenevina annoksina, kunnes toivottu vaikutus on saavutettu.

Lapsilla annos määräytyy painon mukaan, korkein annos 2 mg/kg.

Intravaskulaarisen injektion välttämiseksi aspiraatio on toistettava ennen pääannoksen antamista ja sen jälkeen. Pääannos injektoidaan hitaasti vähittäin suurenevina annoksina erityisesti silloin, kun käytetään lumbaalista tai torakaalista epiduraaliantoreittia, ja potilaan keskeisiä elintoimintoja on seurattava jatkuvasti ja huolellisesti.

Yli 2 vuoden ikäisille lapsille on annettu peritonsillaarinen infiltraatiopuudutus bupivakaiinilla 2,5 mg/ml käyttäen annosta 7,5–12,5 mg tonsillaa kohti.

Vähintään 1 vuoden ikäisille lapsille on annettu ilioingvinaalis-iliohypogastrinen puudutus bupivakaiinilla 2,5 mg/ml käyttäen annosta 0,1–0,5 ml/kg, joka vastaa annosta 0,25–1,25 mg/kg. Vähintään 5 vuoden ikäiset lapset ovat saaneet bupivakaiini 5 mg/ml -injektionestettä annoksella 1,25–2 mg/kg.

Peniilipuudutusta varten on käytetty bupivakaiinia 5 mg/ml kokonaisannoksilla 0,2–0,5 ml/kg, joka vastaa annosta 1–2,5 mg/kg.

Marcain adrenalin -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja on saatavilla vain vähän.

Intermittoivana bolusinjektiona annettavan epiduraalipuudutuksen tai jatkuvan infuusion turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu. Tietoja on saatavilla vain vähän.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys amidityyppisille puudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys adrenaliinia sisältävien liuosten natriummetabisulfiitille.

Adrenaliinia sisältävän bupivakaiinin antaminen päätevaltimoita sisältäville alueille (kuten peniilipuudutus, Oberstin puudutus) saattaa aiheuttaa iskeemistä kudoksenekroosia.

Suonensisäinen puudutus (Bierin salpaus), koska akuutti systeeminen toksisuusreaktio saattaa ilmetä, jos bupivakaiinia vahingossa pääsee verenkiertoon.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydämenpysähdyksiä ja kuolemantapauksia on raportoitu käytettäessä bupivakaiinia epiduraalipuudutukseen tai perifeerisiin hermopuudutuksiin. Joissakin tapauksissa elvytys on ollut vaikeaa tai mahdotonta huolimatta yleensä riittävästä valmistelusta ja hoidosta. Suurin osa näistä tapauksista on liittynyt 7,5 mg/ml vahvuuden käyttöön (ks. kohta 4.3).

Kuten kaikki paikallispuudutteet, bupivakaiinikin, voi aiheuttaa akuutteja toksisia vaikutuksia keskushermostossa ja sydän-verenkiertojärjestelmässä, jos puudutteen pitoisuus veressä nousee toimenpiteen aikana suureksi. Tämä koskee tahatonta suonensisäistä injektiota sekä injektiota runsaasti verisuonia sisältävälle alueelle. Kammiooperäistä arytmiää, kammiovärinä, äkillinen kardiiovaskulaarista kollapsia sekä kuolemantapauksia on raportoitu suurten systeemisten

bupivakaiinipitoisuuksien yhteydessä.

Regionaali- tai paikallispuudutukset; vähäpätöisiä pieniä puudutuksia lukuun ottamatta, tulee aina tehdä hyvin varustetussa tilassa, jossa on potilaan valvontaan tarvittava laitteisto sekä elvytysvälineet lääkkeineen. Johtopuudutusten tai suurten annosten käytön yhteydessä tulee asettaa laskimokanyyli paikoilleen ennen puudutteen injektiota. Toimenpiteitä suorittavilla lääkäreillä tulee olla riittävä kokemus puuduttamisesta ja heidän tulee olla perehtyneitä haittavaikutusten, systeemisen toksisuuden ja muiden komplikaatioiden tunnistamiseen ja hoitoon (ks. kohdat 4.8. ja 4.9.).

Laaja perifeerinen hermopuudutus voi merkitä suuren paikallispuudutemäärän antoa alueelle, jossa on runsas verisuonitus ja usein suuria verisuonia läheisyydessä. Tällöin riski suonensisäisen injektion antoon ja/tai systeemiseen imeytymiseen lisääntyy, joka voi johtaa suuriin pitoisuuksiin plasmassa.

Vaikka puudutus on usein optimaalinen anestesiamenetelmä, tietyt potilaat tarvitsevat erityistä huomiota vaarallisten haittavaikutusten estämiseksi, esim:

- Vanhukset ja huonokuntoiset potilaat.
- Potilaat, joilla on osittainen tai täydellinen sydämen johtumishäiriö, koska puudutteet voivat vähentää sydämen johtumisnopeutta.
- Potilaat, joilla on vakava maksasairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Potilaiden, joita hoidetaan luokan III antiarytmisillä lääkeaineilla (esim. amiodaroni), tulee olla tarkassa seurannassa sekä EKG-monitoroinnissa, sillä lääkkeiden vaikutukset sydämeen voivat olla additiivisia.

Tietyt paikallispuudutusmenetelmät voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia käytettäessä mitä tahansa puudutetta, esim:

- Sentraaliset puudutukset voivat aiheuttaa sydän- ja verisuonijärjestelmän laman, varsinkin jos veritilavuus on pienentynyt. Epiduraalipuudutus tulee tehdä varoen potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta.
- Retrobulbaarisesti annetut injektiot voivat joskus päästä aivoselkäydinnestetiltaan aiheuttaen ohimenevän sokeuden, sydän- ja verisuonijärjestelmän laman, hengityspysähdyksen, kouristuksia jne.
- Retro- ja peribulbaarisilla puudutuksilla on vähäinen riski saada aikaan pysyvä silmälihaksen toimintahäiriö. Syynä on trauma ja/tai paikallinen toksinen vaikutus lihakseen ja/tai hermoihin. Tällaisten kudoksetilanteiden vakavuus riippuu trauman laadusta, puudutteen pitoisuudesta ja ajasta, jonka puudute vaikuttaa kudokseen. Tästä syystä kaikista puudutteista tulee käyttää pienintä mahdollista pitoisuutta ja annosta. Vasokonstriktorit voivat pahentaa kudoksetilanteita ja niitä tuleekin käyttää vain tarvittaessa. Pään ja niskan alueella injektio voi tahattomasti joutua valtimoon, jolloin keskushermosto-oireita ilmenee jo aivan pienillä annoksilla.
- Paraservikaalipuudutus voi joskus aiheuttaa sikiöllä sydämen harvalyöntisyyttä/tiheilyöntisyyttä, joten sikiön sydänäänien huolellinen seuranta on tarpeen.

Epiduraalipuudutus voi aiheuttaa verenpaineen alenemisen ja sydämen harvalyöntisyyttä, joiden riskiä voidaan pienentää esim. injisoimalla vasopressoria. Verenpaineen aleneminen on hoidettava välittömästi laskimonsisäisellä sympatomimeetillä ja toistettava tarvittaessa.

Bupivakaiinia intra-artikulaarisesti annettaessa on oltava erityisen varovainen, jos epäillään äskettäin tapahtunutta suurta intra-artikulaarista traumaa tai jos kirurginen toimenpide on aiheuttanut niveleen laajat leikkauspinnat. Tällöin imeytyminen voi tehostua ja aiheuttaa suuria pitoisuuksia plasmassa.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat puudutetta postoperatiivisesti jatkuvana infuusiona niveleen. Useimmat raportoidut kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkaniveleen. Koska vaikuttavia tekijöitä on useita ja koska vaikutusmekanismia koskevat tiedot eivät ole yhdenmukaisia tieteellisissä julkaisuissa, syytä ei ole osoitettu. Jatkuva nivelensisäinen infuusio ei ole Marcain-valmisteen hyväksytty käyttöaihe.

Adrenaliinia sisältäviä puudutteita tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea tai hoitamaton kohonnut verenpaine, kontrolloimaton kilpirauhasen liikatoiminta, iskeeminen sydänsairaus, sydämen

johtumishäiriö, aivoverenkierron vajaatoiminta, vakava diabetes tai muu patologinen tila, jota adrenaliini voi pahentaa. Näitä liuoksia tulee käyttää varoen ja huolella rajattuja määriä kehon alueilla, joilla päätevaltimot sijaitsevat (esim. sormet ja varpaat) tai alueilla, joissa muuten on huonontunut verenkierto.

Marcain adrenalin -injektionesteet sisältävät natriummetabisulfiittia, joka voi aiheuttaa tietyillä herkillä potilailla allergiatyyppisiä reaktioita mukaan lukien anafylaktiset oireet ja henkeä uhkaavat tai vähemmän vakavat astmakohtaukset. Väestön sulfiittiherkkyyden esiintyvyyttä ei tunneta, mutta on luultavasti matala. Sulfiittiherkkyyttä esiintyy enemmän astmaa sairastavilla kuin muilla.

Marcain adrenalin -injektioneste sisältää natriumia 3,1 mg/ml. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa vähänatriumista ruokavaliota noudattavia potilaita.

Pediatriset potilaat

Marcain adrenalin -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja on saatavilla vain vähän.

Marcain adrenalin 5,0 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionesteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Bupivakaiinin käyttöä 1–12-vuotiaiden lasten intra-artikulaariseen puudutukseen ei ole dokumentoitu.

Bupivakaiinin käyttöä 1–12-vuotiaiden lasten isojen hermojen puudutukseen ei ole dokumentoitu.

Epiduraalipuudutuksessa lapsille annetaan vähittäin suurenevia annoksia, jotka vastaavat heidän ikäänsä ja painoansa, koska erityisesti epiduraalipuudutus rintakehän alueella saattaa johtaa vakavaan verenpaineen laskuun ja hengityksen heikkenemiseen.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bupivakaiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät rakenteellisesti puudutteita muistuttavia lääkkeitä (esim. tietyt antiarytmiset lääkeaineet, kuten lidokaiini ja meksiletiini), koska toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Erityisiä interaktiotutkimuksia bupivakaiinilla ja luokan III anti-arytmisillä lääkeaineilla (esim. amiodaroni) ei ole tehty, mutta varovaisuutta tulee noudattaa, ks. kohta 4.4.

Adrenaliinia sisältäviä puudutteita tulee yleensä välttää tai käyttää varoen potilailla, jotka saavat trisyklisiä antidepressanteja, koska seurauksena voi olla pitkittynyt verenpaineen nousu.

Lisäksi adrenaliinia sisältävien puudutteiden ja ergotamiinityyppisten oksitosiinisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavan, pitkittyneen verenpaineen nousun ja jopa aivoverenkierron sekä sydämen vaurioita. Neuroleptit, kuten fenotiatsiinit voivat vähentää adrenaliinin verenpainetta kohottavaa vaikutusta tai estää sen.

Adrenaliinia sisältäviä puudutteita tulee käyttää varoen inhalaatioanesteettien, esim. halotaanin tai enfluraanin kanssa, koska vakavien sydämen rytmihäiriöiden riski kasvaa.

Ei-sydänselktiiviset beetasalpaajat, kuten propranololi, lisäävät adrenaliinin verenpainetta kohottavaa vaikutusta, mikä voi johtaa vakavaan verenpaineen kohoamiseen ja sydämen harvallyöntisyyteen.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On syytä olettaa, että lidokaiinia on käytetty raskaana olevilla ja sukukypsässä iässä olevilla naisilla. Erityisiä lisääntymisprosessiin liittyviä häiriöitä ei ole toistaiseksi raportoitu, esim. epämuodostumien

lisääntymistä ei ole todettu.

Sikiölle puudutteiden aiheuttamat haittavaikutukset, kuten sydämen harvalyöntisyys, näyttävät tulevan useimmiten paraservikaalipuudutuksen yhteydessä. Tämä saattaa johtua sikiön saamasta suuresta puudutemäärästä.

Adrenaliinilisä voi merkittävästi vähentää kohdun verenkiertoa ja supistuvuutta, erityisesti verisuoneen tahattomasti annetun injektion jälkeen.

Imetys

Bupivakaiinnia, kuten muitakin puudutteita, saattaa erittyä äidinmaitoon, mutta niin pieninä määrinä, että yleensä siitä ei koidu minkäänlaista riskiä vastasyntyneelle.

Tiedot adrenaliinin kulkeutumisesta äidinmaitoon puuttuvat, mutta se ei todennäköisesti vaikuta imetettävään lapseen.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Suoran puudutusvaikutuksen lisäksi puudutteet saattavat annoksesta riippuen vaikuttaa hyvin lievästi henkiseen tilaan ja koordinaation, vaikka merkkejä keskushermostoon kohdistuvasta toksisuudesta ei olisikaan nähtävissä, ja puudutteet saattavat tilapäisesti heikentää liikkumis- ja huomiokykyä.

4.8. Haittavaikutukset

Yleistä

Marcainin haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin muilla pitkävaikutteisilla amidityyppisillä puudutteilla. Puudutteista johtuvia haittavaikutuksia on vaikea erottaa puudutuksesta johtuvista fysiologista vaikutuksista (esim. verenpaineen lasku, sydämen harvalyöntisyys), tai haittavaikutuksista, jotka ovat joko suoraa (esim. hermovaurio) tai epäsuoraa (esim. epiduraalialbskessi) seurausta neulanpistosta.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Verisuonisto	Verenpaineen lasku
	Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hermosto	Parestesia, huimaus
	Sydän	Sydämen harvalyöntisyys
	Verisuonisto	Verenpaineen nousu
	Ruoansulatuselimistö	Oksentelu
	Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaretentio
Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Hermosto	CNS-toksisuuden oireet (kouristukset, suun ja kielen tunnottomuus, kielen puutuneisuus, kuulon herkistyminen, näköhäiriöt, tajunnan menetykset, vapina, sekava olo, korvien soiminen, dysartria)
Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot, anafylaktinen reaktio/sokki
	Hermosto	Neuropatia, perifeerinen hermovaurio, paresia, paraplegia
	Silmät	Diplopia
	Sydän	Sydänpysähdys, rytmihäiriöt
	Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengityslama

Akuutti systeeminen toksisuus

Systeemiset toksiset reaktiot liittyvät pääasiassa keskushermosto- ja verenkiertojärjestelmiin. Tällaiset reaktiot aiheutuvat suurista paikallispuudutteiden pitoisuuksista veressä. Tällaisia tilanteita voi esiintyä (tahattoman) suonensisäisen injektion tai yliannostuksen seurauksena tai jos puudute imeytyy

poikkeuksellisen nopeasti hyvin verisuonitetuilta alueilta, ks. kohta 4.4. Keskushermostojärjestelmän häiriöt ovat samanlaisia kaikilla amidityyppisillä paikallispuudutteilla, kun taas verenkiertojärjestelmän oireet riippuvat lähinnä niin määrällisesti kuin laadullisestikin käytetystä lääkeaineesta.

Keskushermoston toksisuus ilmenee asteittain siten, että oireet ja reaktiot pahenevat. Ensimmäiset oireet ovat tavallisesti suun ympäristön tuntoharhat, kielen tunnottomuus, sekava olo, kuulon herkistyminen ja korvien soiminen ja näköhäiriöt. Dysartria, lihasnykinät ja lihasvapina ovat vakavampia oireita ja edeltävät kouristelun alkamista. Näitä oireita ei tule sekoittaa neuroottiseen käyttäytymiseen. Seuraavaksi voi ilmetä tajuttomuutta ja grand mal -kouristuksia, jotka voivat kestää muutamasta sekunnista useaan minuuttiin. Hapenpuute ja hyperkarbia ilmenevät nopeasti kouristusten jälkeen johtuen lisääntyneestä lihastoiminnasta, hengityksen häiriintymisestä ja hengitysteiden tukkeutumisesta. Vakavissa tapauksissa voi esiintyä hengityspysähdyksiä. Asidoosi, hyperkalemia, hypokalsemia ja hypoksia lisäävät puudutteiden toksisia vaikutuksia.

Toipumiseen vaikuttaa puudutteen poistuminen keskushermostosta ja sen jälkeen metaboliasta ja erittymisestä. Toipuminen voi olla nopeata, jos ei ole käytetty suuria puuduteannoksia.

Sydän- ja verenkiertojärjestelmän toksisuutta saattaa ilmaantua vakavissa tilanteissa ja sitä edeltävät yleensä keskushermostojärjestelmän toksiset oireet. Vahvasti sedatoiduilta ja yleisanestesiassa olevilta potilailta ennakoivat keskushermosto-oireet saattavat puuttua. Verenpaineen alenemista, sydämen harvalyöntisyttä, rytmihäiriöitä ja jopa sydänpysähdys saattaa esiintyä puudutteiden korkeilla systeemisillä pitoisuuksilla, mutta sydänpysähdysten ilmaantuminen ilman ennakoivia keskushermosto-oireita on harvinaista.

Lapsilla puudutetoksisuuden ensimmäisiä merkkejä saattaa olla vaikea havaita, kun puudute annetaan yleisanestesiassa.

Akuutin toksisuuden hoitaminen

Jos akuutin systeemisen toksisuuden oireita ilmenee, tulee puudutteen injektio lopettaa heti ja aloittaa välittömästi keskushermosto-oireiden (kouristukset, keskushermostolama) hoito tarkoituksenmukaisella hengitystuella ja kouristuksia estävällä lääkityksellä.

Jos kardiovaskulaarinen lama tapahtuu (verenpaineen lasku, sydämen harvalyöntisyys), on harkittava sopivan hoidon antamista intravenoosilla nesteillä, vasopressorilla, inotrooppisilla lääkkeillä ja/tai lipidiemulsioilla. Lapsille annettavat annokset on suhteutettava lapsen ikään ja painoon.

Jos sydän pysähtyy, aloitetaan välittömästi elvytys. Tällöin on erittäin tärkeää ylläpitää riittävä hapetus, keuhkotuuletus ja verenkierto sekä hoitaa asidoosi.

Sydänpysähdysten hoidossa saatetaan vaatia pidempiaikaisia elvytystoimenpiteitä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Tahattomat suonensisäiset puuduteinjektiot voivat aiheuttaa välittömiä (sekuntien tai muutamien minuuttien kuluttua) systeemisiä toksisia reaktioita. Jos kyse on yliannostuksesta, systeemisen toksisuuden merkit ilmaantuvat myöhemmin (15–60 min. kuluttua injektiosta), mikä johtuu veren puudutepitoisuuden hitaammasta suurenemisesta (ks. kohdan 4.8. Akuutti systeeminen toksisuus ja Akuutin toksisuuden hoitaminen).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisuudutteet. ATC-koodi: N01B B51.

Bupivakaiinihydrokloridi on pitkävaikutteinen amidityyppinen puudute, jolla on sekä anesteettinen että analgeettinen vaikutus. Suurempia annoksia käytettäessä se saa aikaan kirurgisen puudutuksen, kun taas pienemmillä annoksilla saadaan aikaan sensorinen salpaus (analgesia), johon liittyy vain vähäinen motorinen salpaus.

Bupivakaiinin puuduttavan vaikutuksen alkamis- ja kesto aika riippuvat annoksesta ja antotavasta. Adrenaliinilisä voi pidentää vaikutuksen kesto a infraatio- ja perifeerisissä hermopuudutuksissa, mutta sillä on vähemmän merkitystä epiduraalipuudutuksissa.

Bupivakaiini, kuten muutkin puudutteet, salpaa reversiibelisti impulssien johtumisen hermosyitä pitkin estämällä natriumionien pääsyn hermosyiden solukalvon läpi sisälle soluun. Hermon solukalvon natriumkanavan oletetaan puudutemolekyylin reseptori.

Puudutteilla voi olla samanlainen salpaava vaikutus esim. aivojen ja sydänlihaksen impulsseja välittäville kalvoille. Jos liikaa puudutetta joutuu nopeasti verenkiertoon, voi ilmetä toksisia oireita pääasiassa keskushermostossa ja verenkiertoelimistössä.

Keskushermostotoksisuus (ks. kohta 4.8.) ilmenee yleensä jo alhaisemmillä plasmapitoisuuksilla ja edeltää yleensä kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Puudutteiden suora vaikutus sydämeen hidastaa johtumista, heikentää sydämen supistusvoimaa ja saattaa aiheuttaa sydänpysähdyksen.

Epäsuoria kardiovaskulaarisia vaikutuksia (verenpaineen aleneminen, sydämen harvavyöntisyys) voi esiintyä epiduraalipuudutuksen yhteydessä riippuen samanaikaisesta sympaattisen hermoston salpauksen laajuudesta.

5.2. Farmakokineetiikka

Bupivakaiinin pKa on 8,1 ja jakautumisvakio 346 (25 °C n-oktanoli/fosfaattipuskuri pH 7,4). Bupivakaiinin metaboliittien farmakologinen vaikutus on heikompi kuin bupivakaiinin.

Bupivakaiinin pitoisuus plasmassa riippuu annoksesta, antotavasta ja injektio kohdan verisuonikkuudesta. Adrenaliinin lisääminen bupivakaiiniin saattaa vähentää maksimi pitoisuutta plasmassa, kun taas maksimipitoisuuden saavuttamisaikaan, sillä on vain vähän merkitystä. Aikuisilla adrenaliini pienentää huippupitoisuutta plasmassa enintään 50 % hartiapunospuudutuksessa ja 5-25 % epiduraalipuudutuksessa.

Bupivakaiinilla on täydellinen ja kaksivaiheinen imeytyminen epiduraaliltilasta puoliintumisaikojen ollessa 7 minuuttia ja vastaavasti 6 tuntia. Hidas imeytyminen rajoittaa bupivakaiinin eliminaatiota. Tämä selittää puudutteen hitaamman eliminaation epiduraalisen annoksen jälkeen verrattuna laskimon sisäiseen ruiskutukseen.

Bupivakaiinin kokonaisplasmapuhdistuma on 0,58 litraa/min, jakautumistilavuus tasapainotilassa on 73 litraa, eliminaation puoliintumisaika 2,7 tuntia ja arvioitu erittymissuhde maksassa 0,38 i.v. annon

jälkeen. Bupivakaiini on lähes kokonaan sitoutunut plasmassa happamaan alfa₁-glykoproteiiniin ja sen plasmasidonnaisuus on 96 %. Bupivakaiinin puhdistuma tapahtuu melkein kokonaan maksan metabolian kautta. Puhdistumaan vaikuttaa enemmän maksan entsyymitoiminta kuin perfuusio.

Lapsilla farmakokinetiikka on samanlainen kuin aikuisilla.

Epiduraalisen kestoinfuusion aikana on todettu plasman kokonaispitoisuuden suurenemista, joka liittyy happaman alfa₁-glykoproteiinin määrän lisääntymiseen leikkauksen jälkeen. Vapaan, ts. farmakologisesti aktiivisen, bupivakaiinipitoisuuden vaihtelu on ollut paljon vähäisempää kuin vaihtelut plasman kokonaispitoisuudessa.

Bupivakaiini läpäisee istukan helposti ja tasapainotila vapaan, sitoutumattoman lääkkeen suhteen saavutetaan. Koska plasman proteiinidonnaisuus sikiöllä on alhaisempi kuin äidillä, on plasman kokonaispitoisuus äidillä suurempi, vaikka vapaa pitoisuus on molemmilla sama.

Bupivakaiini metaboloituu suurelta osin maksassa, pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta 4-hydroksibupivakaiiniksi ja N-dealkylaatiolla pipekolyyliliksylidiiniksi (PPX) CYP3A4:n välityksellä. Noin 1 % bupivakaiinista erittyy virtsaan muuttumattomana 24 tunnin kuluessa ja noin 5 % PPX:nä. PPX:n ja 4-hydroksibupivakaiinin pitoisuudet plasmassa bupivakaiini-infuusion aikana ja sen jälkeen ovat pieniä verrattuna itse bupivakaiiniin.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perinteisissä turvallisuustutkimuksissa koskien farmakologiaa, yksittäisen ja toistetun annoksen toksisuutta, lisääntymisprosessiin liittyvää toksisuutta, mutageenisuutta ja paikallista toksisuutta ei todettu muita ihmiselle koituvia riskejä kuin niitä, joita voidaan odottaakin suurten bupivakaiiniantosten farmakodynaamisen vaikutuksen perusteella (esim. keskushermosto-oireita ja sydäntoksisuus).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumkloridi
Natriummetabisulfiitti
Natriumhydroksidi
Suolahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Bupivakaiinin liukoisuus on heikko, kun pH on yli 6,5. Tämä tulee ottaa huomioon lisättäessä sitä emäksisiin liuoksiin, esim. karbonaatteihin, koska saostumista voi esiintyä.

Lisättäessä adrenaliinia sisältäviä liuoksia emäksisiin liuoksiin voi adrenaliini hajota nopeasti.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Herkkä valolle. Pidä ulkopakkauksessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Väritön lasinen injektiopullo (tyypin I lasi), jossa kumikorkki. Pakkauskoko 5 x 20 ml.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos ei sisällä säilytysainetta (adrenaliinia sisältävissä liuksissa on antioksidanttina natriummetabisulfiittia) ja se on tarkoitettu kertakäyttöön. Ylijäänyt liuos on hävitettävä.

Injektiopullot, joista otetaan useita annoksia, ovat alttiita mikrobiologiselle kontaminaatiolle. Kertakäyttöisiä injektiopulloja tulee käyttää aina, kun on mahdollista. Kun käytetään injektiopulloja, on kontaminaatio estettävä esim. seuraavilla toimenpiteillä:

- kertakäyttöisten steriilien injektointivälineiden käyttö
- jokainen annos otetaan injektiopullosta uudella steriilillä neulalla ja ruiskulla
- estetään kontaminoituneen materiaalin tai nesteen pääsy injektiopulloon.

Adrenaliinin epästabiilisuudesta johtuen adrenaliinipitoisia liuoksia ei pidä uudelleensteriloida.

Riittäviä toimenpiteitä tulee noudattaa pitkäaikaisen kosketuksen välttämiseksi adrenaliinia sisältävän puudutteen (matala pH) sekä metallipintojen välillä (esim. neulat tai ruiskun metalliset osat), sillä liuenneet metalli-ionit, erityisesti kupari-ioni, saattavat aiheuttaa voimakasta paikallista ärsytystä (turvotus, ihottuma) pistoskohdassa sekä kiihdyttää adrenaliinin hajoamista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 9341

Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 8227

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 1.10.1986 / 28.9.1998 / 19.11.2008

Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 2.9.1981 / 28.9.1998 / 19.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2017