

## 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 3,3 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 liuksilla.

Huom! Adrenaliinin systeemiset vaikutukset on otettava huomioon käytettäessä suuria määriä adrenaliinipitoisia liuksia. Marcain adrenalin -valmistetta ei saa käyttää epiduraalipuudutukseen synnytyskipujen hoidossa (lukuun ottamatta käyttöä testiannoksena), koska adrenaliinin lisäämisestä koitua 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 tuntia <sup>7)</sup>
<b>KIRURGINEN ANESTESIA</b>					
<b>Lumbaalinen epiduraalipuudutus <sup>1)</sup></b>					
▪ Kirurgiset toimenpiteet	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
▪ Keisarileikkaus	5,0	15-30	75-150	15-30	2-6
<b>Torakaalinen epiduraalipuudutus <sup>1)</sup></b>					
▪ 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
<b>Kaudaalinen epiduraalipuudutus <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>Suuret johtopuudutukset <sup>2)</sup></b> (esim. hartiapunospuudutus, 3-1 –puudutus, iskiashermon puudutus)					
	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
<b>Paikallispuudutus</b>					
(esim. pienet johtopuudutukset ja infiltraatiopuudutus)	2,5	< 60	< 150	1-3	3-4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8
<b>AKUUTIN KIVUN HOITO<sup>8)</sup></b>					
<b>Lumbaalinen epiduraalipuudutus</b>					
▪ Jaksoittaiset injektiot <sup>3)</sup> (postoperatiivisen kivun hoito)	2,5	6-15; lyhyin antoväli 30 min.	15-37,5; lyhyin antoväli 30 min.	2-5	1-2
▪ Kestoinfusio <sup>4)8)</sup>	2,5	5-7,5 ml/h	12,5-18,8 mg/h	-	-
<b>Torakaalinen epiduraalipuudutus</b>					
▪ Kestoinfusio <sup>4)</sup>	2,5	4-7,5 ml/h	10-18,8 mg/h	-	-
<b>Intra-artikulaarinen injektio <sup>5) 6)</sup></b> (esim. polvinivelen tähytys)					
	2,5	≤ 40	≤ 100	5-10	2-4 tuntia huuhtelun

					jälkeen
<b>Paikallispuudutus</b> (esim. pienet johtopuudutukset ja infilturaatiopuudutus)	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 adrenalin -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.

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

<b>Lumbaalinen epiduraalipuudutus</b>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
<b>Torakaalinen epiduraalipuudutus<sup>a</sup></b>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

<sup>a</sup> 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.

Marcaïn 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 kudoksetekroosia.

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.

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 kardiovaskulaarista 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 aivoselkäydinnestetilaan 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 kudoksetilavien 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 kudoksetilavien 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 adrenalin -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 luoksia tulee käyttää varoen ja huolella rajattuja määriä kehon alueilla, joilla päätevaltimot sijaitsevat (esim. sormet ja varpaat) tai alueilla, joissa muuten on huonontunut verenkierto.

Maksan toimintahäiriöitä, joihin on liittynyt alaniiniaminotransferaasin (ALAT), alkalisen fosfataasin (AFOS) ja bilirubiinin palautuvaa nousua, on todettu toistuvien bupivakaiini-injektioiden tai pitkäkestoisten bupivakaiini-infuusioiden jälkeen.

Bupivakaiinin käytön ja lääkkeen aiheuttaman maksavaurion välistä yhteyttä on raportoitu kirjallisuudessa muutamia kertoja etenkin pitkäkestoisen käytön yhteydessä. Tämän reaktion patofysiologia on edelleen epäselvä, mutta bupivakaiinihoidon välitön keskeyttäminen on johtanut nopeaan kliiniseen paranemiseen. Jos bupivakaiinin annon aikana todetaan maksan toimintahäiriön merkkejä, anto on lopetettava (ks. kohta 4.8).

Marcaïn adrenalin -injektionesteet sisältävät natriummetabisulfiittia, joka voi aiheuttaa tietyillä herkällä 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.

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

Marcaïn 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää 65,4 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 3,27 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### **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 antidepressantteja, 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-sydänselektiiviset beetasalpaajat, kuten propranololi, lisäävät adrenaliinin verenpainetta kohottavaa vaikutusta, mikä voi johtaa vakavaan verenpaineen kohoamiseen ja sydämen harvalyöntisyyteen.

#### 4.6. He delmällisyys, 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

Bupivakaiinia, 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

Marcain adrenalin -valmisteen 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. epiduraaliabskessi) 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
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen nousu (mukaan lukien suurentunut ASAT, ALAT, AFOS ja bilirubiini)* (ks. kohta 4.4)

\* Maksan vajaatoimintaa, johon on liittynyt ASAT- ja ALAT-arvojen, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin korjaantuvaa nousua, on todettu toistuvien bupivakaiini-injektoiden tai pitkäkestoisten infuusioiden jälkeen. Jos bupivakaiinihoidon aikana todetaan maksan vajaatoiminnan merkkejä, lääkkeen antaminen on lopetettava.

### 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 sydänpysähdys 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 kardiiovaskulaarinen lama tapahtuu (verenpaineen lasku, sydämen harvalyöntisyys), on harkittava sopivan hoidon antamista intravenoosilla nesteillä, vasopressorilla, inotrooppisilla lääkkeillä ja/tai lipidimulsioilla. 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.

Sydänpysähdyksen hoidossa saatetaan vaatia pidempiaikaisia elvytystoimenpiteitä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 injektioista), mikä johtuu veren puudutepitoisuuden hitaammasta suurenemisestä (ks. kohdan 4.8. Akuutti systeeminen toksisuus ja Akuutin toksisuuden hoitaminen).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1. Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallispuudutteet. 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 kestoja infiltraatio- 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 puudutemolekyylien reseptori.

Puudutteilla voi olla samanlainen salpaava vaikutus esim. aivojen ja sydänlihaksen impulsseja välittävillä kalvoilla. 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 harvalyöntisyys) 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 injektiokohdan 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 epiduraalitalasta 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 alfa<sub>1</sub>-glykoproteiiniin ja sen plasmasideonaisuus on 96 %. Bupivakaiinin puhdistuma tapahtuu melkein kokonaan maksan metabolian kautta. Puhdistumaan vaikuttaa enemmän maksan entsyymitoiminta kuin perfuusio.

Lapsilla farmakokineetiikka on samanlainen kuin aikuisilla.

Epiduraalisen kestoinfusion aikana on todettu plasman kokonaispitoisuuden suurenemista, joka liittyy happaman alfa<sub>1</sub>-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 proteiinisidonaisuus 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-infusion 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 jäättyä. Herkkä valolle. Pidä ulkopakkauksessa.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

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

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

Injektio pullo t, joista otetaan useita annoksia, ovat alttiita mikrobiologiselle kontaminaatiolle. Kertakäyttöisiä injektio pulloja tulee käyttää aina, kun on mahdollista. Kun käytetään injektio pulloja, on kontaminaatio estettävä esim. seuraavilla toimenpiteillä:

- kertakäyttöisten steriilien injektioivä lineiden käyttö
- jokainen annos otetaan injektio pullosta uudella steriilillä neulalla ja ruiskulla
- estetään kontaminoituneen materiaalin tai nesteen pääsy injektio pulloon.

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**

**Marcaïn adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 9341**

**Marcaïn adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 8227**

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

**Marcaïn adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 2.9.1981 / 28.9.1998 / 19.11.2008**

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.12.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Marcaïn adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning  
Marcaïn adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

**Marcaïn adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml:** 1 ml innehåller bupivakainhydrokloridmonohydrat motsvarande 2,5 mg bupivakainhydroklorid och adrenalintartrat motsvarande 5 mikrogram adrenalin.

**Marcaïn adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrog/ml:** 1 ml innehåller bupivakainhydrokloridmonohydrat motsvarande 5 mg bupivakainhydroklorid och adrenalintartrat motsvarande 5 mikrogram adrenalin.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Natrium 3,3 mg/ml och natriummetabisulfit 0,5 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Steril, isoton, färglös och klar lösning innehållande natriummetabisulfit för att förhindra oxidation och pH-justerad med natriumhydroxid och/eller saltsyra (pH 3,3–5,0).

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### **Kirurgisk anestesi hos vuxna och barn över 12 år**

- epiduralanestesi vid kirurgiska ingrepp, även vid kejsarsnitt
- stora nervblockader
- lokalanestesi.

##### **Akut smärtlindring hos vuxna och barn över 12 år**

- kontinuerlig epiduralanestesi eller intermittent bolusdos, t.ex. postoperativ smärta
- lokalanestesi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### **Vuxna och barn över 12 år**

Säkerhet och effekt för Marcaïn Adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning för barn under 12 år har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgänglig. Det kan vara lämpligare att ge lägre styrkor till barn i åldern 1–12 år.

Regionalanestesi på barn får utföras av läkare med erfarenhet av denna population och dessa tekniker.

Doserna i tabellen anses vara tillräckliga för adekvat anestesi och ska ses som riktlinjer för användning hos vuxna. Siffrorna anger de genomsnittliga doserna som krävs. Standardhandböcker ska konsulteras för faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och för individuella patientbehov.

Den lägsta dos som krävs för adekvat anestesi ska användas.

Durationen kan förlängas med adrenalinnehållande lösningar.

Obs! Risken för systemiska effekter av adrenalin bör beaktas med större volymer av adrenalinnehållande lösningar. Marcain adrenalin får inte användas för epiduralblockad vid förlossning (annat än som testdos) eftersom fördelarna med tillsats av adrenalin inte visat sig överväga riskerna.

Vid långvariga blockader, antingen via kontinuerlig infusion eller upprepad administrering, ska riskerna för toxiska plasmakoncentrationer eller nervskador övervägas.

Läkarens erfarenhet och kunskap om patientens fysiska status är viktig för att fastställa rätt dos. Individuella variationer avseende tillslag och duration förekommer.

#### Dosering till vuxna

	Konc. mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag min	Effekt- duration timmar <sup>7)</sup>
<b>KIRURGISK ANESTESI</b>					
<b>Lumbal epidural administrering <sup>1)</sup></b>					
▪ Kirurgiska ingrepp	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
▪ Kejsarsnitt	5,0	15–30	75–150	15–30	2–6
<b>Torakal epidural administrering <sup>1)</sup></b>					
▪ Kirurgiska ingrepp	2,5	5–15	12,5–37,5	10–15	1,5–2
	5,0	5–10	25–50	10–15	3–4
<b>Kaudal epidural administrering <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>Stor nervblockad <sup>2)</sup></b> (t.ex. plexus brachialis, 3–1-blockad, ischiasnerven)	5,0	10–35	50–175	15–30	4–8
<b>Regional blockad</b> (t.ex. mindre nervblockader och infiltrationsanestesi)	2,5	< 60	< 150	1–3	3–4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1–10	3–8
<b>AKUT SMÄRTLINDRING <sup>8)</sup></b>					
<b>Lumbal epidural administrering</b>					
▪ Intermittenta injektioner <sup>3)</sup> (postoperativ smärtlindring)	2,5	6–15; minsta intervall 30 min.	15–37,5; minsta intervall 30 min.	2–5	1–2
▪ Kontinuerlig infusion <sup>4) 8)</sup>	2,5	5–7,5 ml/h	12,5–18,8 mg/h	-	-
<b>Torakal epidural administrering</b>	2,5	4–7,5 ml/h	10–18,8 mg/h	-	-
▪ Kontinuerlig infusion <sup>4)</sup>					
<b>Intraartikulär injektion <sup>5) 6)</sup></b> (t.ex. knäartroskopi)	2,5	≤ 40	≤ 100	5–10	2–4 timmar efter spolning
<b>Regional blockad</b> (t.ex. mindre nervblockader och	2,5	≤ 60	≤ 150	1–3	3–4

infiltrationsanestesi)					
------------------------	--	--	--	--	--

- 1) Dosen inkluderar testdos.
- 2) Dosema för stora nervblockader ska justeras efter administreringsställe och patientens status. Interskalena och supraklavikulära plexus brachialis-blockader kan vara förknippade med en högre frekvens av allvarliga biverkningar, oavsett vilken typ av lokalanestetika som används. Se även avsnitt 4.4.
- 3) Maximal dos  $\leq 400$  mg/24 h.
- 4) Den här lösningen används ofta för epidural administrering i kombination med en lämplig opioid för smärtlindring. Maximal dos  $\leq 400$  mg/24 h.
- 5) Om ytterligare bupivakain ges med andra administreringssätt till samma patient får en total övre dosgräns på 150 mg inte överskridas.
- 6) Det finns rapporter efter godkännande för försäljning om kondrolys hos patienter som postoperativt fått intraartikulär kontinuerlig infusion av lokalanestetika. Marcain adrenalin är inte godkänt för indikationen intraartikulär kontinuerlig infusion.
- 7) Marcain utan adrenalin
- 8) Marcain adrenalin får inte användas för epiduralblockad vid förlossning (annat än som testdos) eftersom fördelarna med tillsats av adrenalin inte visat sig överväga riskerna.

Observera! Anestetika som innehåller konserveringsmedel (t.ex. injektionsflaskor med flera doser) ska inte användas för intratekal eller epidural administrering. För andra anestesimetoder kan dosen 15 ml användas.

I allmänhet måste höga koncentrationer och högre doser användas vid kirurgisk anestesi (t.ex. epidural administrering). När små nervblockader eller en mindre intensiv blockad krävs (t.ex. vid lindring av förlossningssmärta) är användning av en lägre koncentration indicerad. Läkemedelsvolymen påverkar anestesis utbredning.

Före epidural administrering rekommenderas en testdos om 3–5 ml adrenalinnehållande bupivakain. För att undvika intravaskulär injektion ska aspiration upprepas före och under administrering av huvuddosen som ska injiceras långsamt vid en hastighet om 25–50 mg/min samtidigt som patientens vitala funktioner observeras och verbal kontakt upprätthålls. En oavsiktlig intravaskulär injektion observeras då som en tillfällig ökning av hjärtfrekvensen och en intratekal injektion som spinalblockad. Om toxiska symtom uppstår ska injektionen omedelbart avbrytas.

Erfarenheten hittills indikerar att 400 mg administrerat under 24 timmar tolereras väl av en genomsnittlig vuxen.

### **Barn 1–12 år**

#### Dosering

Doserna i tabellen ska betraktas som riktlinjer vid pediatrik användning. Individuella variationer förekommer. Hos överviktiga barn ska dosen beräknas enligt den ideala kroppsvikten. Standardhandböcker ska konsulteras för faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och för individuella patientbehov.

	Konc. mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg	Tillslag min	Effekt- duration timmar
<b>AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativt)</b>					
<b>Kaudal epidural administrering</b>	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
<b>Lumbal epidural administrering</b>	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
<b>Torakal epidural administrering</b>	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6

<sup>a</sup> Torakala epiduralblockader måste ges i stegvis ökande doser tills önskad anestesi nivå uppnås.

Hos barn ska dosen beräknas på viktbasis, maximal dos 2 mg/kg.

För att undvika intravaskulär injektion ska aspiration upprepas före och under administrering av huvuddosen. Huvuddosen ska injiceras långsamt i stegvis ökande doser, framför allt vid lumbal och torakal epidural administrering och patientens vitala funktioner ska övervakas kontinuerligt och noggrant.

Peritonsillär infiltrationsanestesi har utförts på barn över 2 år med bupivakain 2,5 mg/ml vid en dos på 7,5–12,5 mg per tonsill.

Ilioinguinala/iliohypogastriska blockader har utförts på barn i åldern 1 år och äldre med bupivakain 2,5 mg/ml i en dos på 0,1–0,5 ml/kg motsvarande 0,25–1,25 mg/kg. Barn i åldern 5 år och äldre har fått bupivakain 5 mg/ml injektionsvätska med en dos på 1,25–2 mg/kg.

För penisblockader har bupivakain 5 mg/ml använts i totala doser om 0,2–0,5 ml/kg motsvarande 1–2,5 mg/kg.

Säkerhet och effekt för Marcain adrenalin vid behandling av barn under 1 år har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgänglig.

Säkerhet och effekt för intermittent epidural bolusinjektion eller kontinuerlig infusion har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgänglig.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot natriummetabisulfit i adrenalininnehållande lösningar.

Injektion av adrenalininnehållande bupivakain i områden med ändartärer (t.ex. penisblockad, Oberstblockad) kan orsaka ischemisk vävnadsnekros.

Intravenös regional anestesi (Biers blockad) eftersom en akut systemisk toxicitetsreaktion kan uppkomma om bupivakain av misstag kommer in i blodomloppet.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Hjärtstillestånd och dödsfall har rapporterats vid användning av bupivakain för epiduralanestesi eller perifer nervblockad. I vissa fall har återupplivning varit svår eller omöjlig trots adekvat förberedelse och adekvat behandling. Största delen av dessa fall har gällt användning av styrkan 7,5 mg/ml.



Som alla lokalanestetiska medel kan bupivakain orsaka akuta centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter vid användning som leder till höga koncentrationer i blodet. Detta gäller efter oavsiktlig intravaskulär injektion eller injektion i rikt vaskulariserade områden. Ventrikulär arytmi, ventrikelflimmer, plötslig kardiovaskulär kollaps och dödsfall har rapporterats i samband med höga systemiska koncentrationer av bupivakain.

Regional blockad eller lokalanestesi ska bortsett från mindre anestesiatgärder alltid utföras i ett rum med nödvändig utrustning för övervakning av patienten samt utrustning och läkemedel för återupplivning. Innan nervblockader utförs eller stora doser administreras ska en intravenös infart skapas innan anestetika injiceras. Läkare som utför åtgärderna ska ha tillräcklig erfarenhet av anestesi och ha kunskap om diagnostisering och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet eller andra komplikationer (se avsnitt 4.9 och 4.8).

Omfattande perifera nervblockader kan medföra att stora volymer lokalanestetika administreras i rikt vaskulariserade områden, ofta i närheten av stora kärl där det finns en ökad risk för intravaskulär injektion och/eller systemisk absorption, vilket kan leda till höga plasmakoncentrationer.

Även om regionalanestesi ofta är den optimala anestesitekniken kräver vissa patienter särskild uppmärksamhet för att minska risken för farliga biverkningar: t.ex.:

- Äldre patienter och patienter med dåligt allmäntillstånd.
- Patienter med partiellt eller komplett hjärtblock eftersom lokalanestetika kan minska hjärtats överledningshastighet.
- Patienter med allvarlig leversjukdom eller svår njursvikt.
- Patienter som behandlas med klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron) ska kontrolleras noggrant och övervakas med EKG eftersom hjärteffekterna kan vara additiva.

Vissa lokalanestesitekniker kan orsaka allvarliga biverkningar, oavsett vilket lokalanestetikum som används, t.ex.:

- Central anestesi kan orsaka kardiovaskulär depression, speciellt vid samtidig hypovolemi. Försiktighet ska därför iaktas hos patienter med hjärtsvikt.
- Retrobulbära injektioner kan i sällsynta fall nå det kraniala subarahnoidalrummet och orsaka tillfällig blindhet, kardiovaskulär depression, apné, konvulsioner osv.
- Retro- och peribulbära injektioner med lokalanestetika medför en viss risk för kvarstående okulär muskeldysfunktion. Orsaken är trauma och/eller lokala toxiska effekter på muskler och/eller nerver. Omfattningen av dessa vävnadsskador beror på traumats typ, koncentrationen av lokalanestetikum och hur länge vävnaden exponerats för lokalanestetikum. Av denna anledning ska lägsta effektiva koncentration och dos av lokalanestetika väljas. Vasokonstriktorer kan förvärra vävnadsreaktionerna och ska endast användas då det är indicerat. Oavsiktliga intravaskulära injektioner i huvud- och halsregionerna kan orsaka cerebrala symtom redan vid låga doser.
- Paracervikalblockad kan ibland orsaka bradykardi/takykardi hos fostret och fostrets hjärtljud måste övervakas noga.

Epiduralanestesi kan leda till hypotension och bradykardi. Risken för sådana effekter kan reduceras t.ex. genom injektion av en vasopressor. Hypotension ska behandlas omedelbart med ett intravenöst sympatomimetikum som upprepas vid behov.

När bupivakain administreras som intraartikulär injektion ska särskild försiktighet iaktas vid misstanke om ett nyligt stort intraartikulärt trauma eller om ett kirurgiskt ingrepp har orsakat stora operationsytor i leden eftersom detta kan påskynda absorption och leda till högre plasmakoncentrationer.

Det finns rapporter efter godkännande för försäljning om kondrolys hos patienter som postoperativt fått intraartikulär kontinuerlig infusion av lokalanestetika. För majoriteten av de rapporterade fallen har det rört sig om kondrolys i axelleden. Eftersom det finns flera bidragande faktorer samt inkonsekvens i den vetenskapliga litteraturen gällande verkningsmekanismen har ingen orsak påvisats.

Marcain adrenalin är inte godkänt för indikationen intraartikulär kontinuerlig infusion.

Adrenalininnehållande lokalanestetika ska användas med försiktighet hos patienter med svår eller obehandlad hypertension, okontrollerad hypertyreos, ischemisk hjärtsjukdom, retledningsstörning, cerebrovaskulär insufficiens, svår diabetes och andra sjukdomstillstånd som kan förvärras av adrenalin. Dessa lösningar ska användas med försiktighet och i omsorgsfullt begränsade mängder i kroppsområden med ändartärer (t.ex. fingrar och tår) eller i områden där blodcirkulationen på annat sätt är sämre.

Leverdysfunktion, med reversibla ökning av alaninaminotransferas (ALAT), alkaliskt fosfatase (AFOS) och bilirubin har observerats efter upprepade injektioner eller långvariga infusioner med bupivakain.

Ett samband mellan användning av bupivakain och läkemedelsorsakad leverskada har rapporterats i litteraturen ett fåtal gånger främst vid långvarig behandling. Patofysiologin för denna reaktion är fortfarande oklar men omedelbar utsättning av bupivakain har gett en snabb klinisk förbättring. Om tecken på leverdysfunktion observeras under administrering av bupivakain ska läkemedlet sättas ut (se avsnitt 4.8).

Marcain adrenalin injektionsvätskor innehåller natriummetabisulfit som hos en del känsliga patienter kan orsaka reaktioner av allergisk typ samt anafylaktiska symtom och livshotande eller mindre allvarliga astmaanfall. Förekomsten av sulfitkänslighet i befolkningen är inte känd men är troligtvis låg. Sulfitkänslighet är vanligare hos personer med astma.

Marcain adrenalin injektionsvätska innehåller 3,3 mg/ml natrium. Detta ska beaktas vid behandling av patienter med natriumfattig kost.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Marcain adrenalin vid behandling av barn under 1 år har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgänglig.

Säkerhet och effekt för Marcain Adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning för barn under 12 år har inte fastställts.

Användning av bupivakain för intraartikulär blockad hos barn 1–12 år har inte dokumenterats.

Användning av bupivakain för stor nervblockad hos barn 1–12 år har inte dokumenterats.

Vid epiduralanestesi ska barn ges stegvis ökande doser som står i proportion till deras ålder och vikt eftersom framför allt epiduralanestesi på torakal nivå kan leda till svår hypotoni och försämrad andning.

Detta läkemedel innehåller 65,4 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,27% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Bupivakain ska användas med försiktighet till patienter som samtidigt använder läkemedel som till sin struktur liknar lokalanestetika (t.ex. vissa antiarytmika som lidokain och mexiletin) eftersom de toxiska effekterna är additiva. Särskilda interaktionsstudier med bupivakain och klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron) har inte utförts men försiktighet ska iakttas (se avsnitt 4.4).

Adrenalininnehållande lokalanestetika ska i regel undvikas eller användas med försiktighet till patienter som får tricykliska antidepressiva eftersom följden kan bli långvarig blodtrycksförhöjning.

Dessutom kan samtidig användning av adrenalinhållande lokalanestetika och oxytocinliknande läkemedel av ergotamintyp orsaka allvarlig, långvarig blodtrycksförhöjning och till och med skador på hjärncirkulationen och hjärtat. Neuroleptika som fentiaziner kan minska eller hämma den blodtrycksförhöjande effekten av adrenalin.

Adrenalinhållande lokalanestetika ska användas med försiktighet tillsammans med inhalationsanestetika som halotan eller enfluran eftersom det ökar risken för allvarliga hjärtarytmier.

Icke-hjärtselektiva betablockerare, såsom propranolol, ökar den blodtrycksförhöjande effekten av adrenalin, vilket kan leda till allvarlig hypertoni och bradykardi.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det är rimligt att anta att lidokain har använts till gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Hittills har inga specifika störningar i reproduktionsprocessen rapporterats, t.ex. har ingen ökning av missbildningar observerats.

Biverkningar av lokalanestetika på fostret, såsom bradykardi, verkar oftast förekomma vid paracervikal blockad. Detta kan bero på den stora mängden lokalanestetikum som fostret får.

Tillägg av adrenalin kan avsevärt minska det uterina blodflödet och uteruskontraktionen vid förlossning, särskilt vid oavsiktlig intravenös injektion.

##### Amning

Bupivakain kan, liksom andra lokalanestetika, utsöndras i bröstmjölk, men i så små mängder att det vanligtvis inte utgör någon risk för den nyfödda.

Data saknas om adrenalin passerar över i bröstmjölk, men påverkan på ett barn som ammas är osannolik.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förutom den direkt anestetiska effekten kan lokalanestetika beroende på dosen ha en mycket liten effekt på mental funktion och koordination även vid avsaknad av tydlig CNS-toxicitet och kan tillfälligt påverka rörelseförmåga och uppmärksamhet.

#### 4.8 Biverkningar

##### Allmänt

Marcaïn adrenalin har liknande biverkningsprofil som andra långverkande lokalanestetika av amidtyp. Biverkningar orsakade av lokalanestetika är svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. blodtryckssänkning, bradykardi) eller biverkningar direkt (t.ex. nervskada) eller indirekt (t.ex. epiduralabscess) orsakade av nålsticket.

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vaskulära sjukdomar	Hypotension
	Magtarmkanalen	Illamående
Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi, yrsel
	Hjärtsjukdomar	Bradykardi
	Vaskulära sjukdomar	Hypertension
	Magtarmkanalen	Kräkningar
	Njur- och och urinvägssjukdomar	Urinretention

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Centrala och perifera nervsystemet	Symtom på CNS-toxicitet (krampanfall, känselförlust i mun och tunga, domning i tungan, hyperakusi, synstörningar, medvetlöshet, tremor, berusningskänsla, tinnitus, dysartri)
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Immunsystemsjukdomar	Allergiska reaktioner, anafylaktisk reaktion/chock
	Centrala och perifera nervsystemet	Neuropati, perifer nervskada, pares, paraplegi
	Ögon	Dubbelseende
	Hjärtat	Hjärtstillestånd, hjärtarytmier
	Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Andningsdepression
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymvärden (inklusive förhöjt ASAT, ALAT, AFOS och bilirubin)* (se avsnitt 4.4)

\* Leverdysfunktion med reversibla ökning av ASAT- och ALAT-värden, alkaliskt fosfat och bilirubin har observerats efter upprepade injektioner eller långvariga infusioner med bupivakain. Om tecken på nedsatt leverfunktion observeras under behandling med bupivakain ska läkemedlet sättas ut.

### Akut systemisk toxicitet

Systemtoxiska reaktioner innefattar huvudsakligen det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. Sådana reaktioner orsakas av höga koncentrationer lokalanestetika i blodet, vilket kan uppkomma på grund av (oavsiktlig) intravaskulär injektion, överdosering eller ovanligt snabb absorption från rikt vaskulariserade vävnader (se avsnitt 4.4). CNS-reaktioner är liknande för alla lokalanestetika av amidtyp, medan symtom från cirkulationssystemet är mer beroende av läkemedlet, både kvantitativt och kvalitativt.

*CNS-toxicitet* uppträder gradvis med symtom och reaktioner av stigande allvarlighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis cirkumoral parestesi, domning i tungan, berusningskänsla, hyperakusi, tinnitus och synstörningar. Dysartri, muskelryckningar eller tremor är allvarligare symtom och föregår debut av krampanfall. Dessa tecken ska inte missuppfattas som ett neurotiskt beteende. Medvetlöshet och grand mal-kramper kan följa på detta och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Syrebrist och hyperkapni uppstår snabbt efter kramperna beroende på ökad muskelaktivitet, störd andning och luftvägsobstruktion. I svåra fall kan andningsstillestånd inträffa. Acidosis, hyperkalemi, hypokalcemi och hypoxi förstärker de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtningen är beroende av lokalanestetikumets distribution bort från centrala nervsystemet och på dess metabolism och utsöndring. Återhämtningen kan gå snabbt om inte stora mängder läkemedel har injicerats.

*Kardiovaskulär toxicitet* kan ses i allvarliga situationer och föregås i allmänhet av symtom på toxicitet i centrala nervsystemet. Hos patienter som är kraftigt sederade eller som får generell anestesi kan prodromala CNS-symtom saknas. Blodtrycksfall, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan inträffa som en följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika men hjärtstillestånd är sällsynt utan prodromala CNS-effekter.

Hos barn kan tidiga tecken på toxicitet av lokalanestetikum vara svåra att upptäcka om blockad ges under narkos.

### Behandling av akut toxicitet

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetikum omedelbart

avbrytas och CNS-symtom (kramper, CNS-depression) omedelbart behandlas med adekvat ventilationsstöd och administrering av antikonvulsiva läkemedel.

Om cirkulationssvikt uppstår (hypotension, bradykardi) ska lämplig behandling med intravenösa vätskor, vasopressor, inotropa läkemedel och/eller lipidemulsioner övervägas. Barn ska ges doser i proportion till sin ålder och kroppsvikt.

Om hjärtstillestånd uppstår ska återupplivning genast påbörjas. Adekvat syretillförsel, ventilation och cirkulationsstöd samt behandling av acidosis är av avgörande betydelse.

Vid hjärtstillestånd kan förlängda återupplivningsåtgärder vara befogade.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbara systemtoxiska reaktioner (inom sekunder till ett par minuter). Tecken på systemtoxicitet vid överdosering inträffar senare (15–60 minuter efter injektion) beroende på en långsammare ökning av koncentrationen av lokalanestetika i blodet (se avsnitt 4.8 Akut systemisk toxicitet och Behandling av akut toxicitet).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika. ATC-kod: N01BB51.

Bupivakainklorid är ett långverkande lokalanestetikum av amidtyp med både anestetiska och analgetiska effekter. Vid höga doser ger det kirurgisk anestesi, medan lägre doser ger sensorisk blockad (analgesi) med endast liten motorisk blockad.

Tillslag och duration av den lokala anestetiska effekten hos bupivakain beror på dosen och administreringssättet. Tillägg av adrenalin kan förlänga effektdurationen vid infiltration och perifera nervblockader men detta har mindre betydelse vid epiduralanestesi.

I likhet med andra lokalanestetika blockerar bupivakain impulsledningen i nervfibrerna reversibelt genom att hämma transporten av natriumjoner genom nervmembranet. Natriumkanalerna på nervmembranet anses vara en receptor för lokalanestetikumets molekyler.

Lokalanestetika kan ha en liknande blockerande effekt t.ex. på exciteriska membran i hjärna och hjärtmuskel. Om stora mängder lokalanestetika når cirkulationen snabbt kan toxiska symtom framför allt i det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet uppstå.

Toxicitet i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8) uppstår vanligtvis redan vid lägre plasmakoncentrationer och föregår i regel de kardiovaskulära effekterna. Direkta effekter av lokalanestetika på hjärtat omfattar långsam överledning, negativ inotrop effekt och eventuellt

hjärtstillestånd.

Indirekta kardiovaskulära effekter (hypotension, bradykardi) kan uppstå efter epidural administrering beroende på den samtidigt sympatiska blockadens utbredning.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bupivakain har en pKa på 8,1 och en fördelningskoefficient på 346 (25 °C n-oktanol/fosfatbuffert pH 7,4). Metaboliterna har en farmakologisk aktivitet som är mindre än den för bupivakain.

Plasmakoncentrationen av bupivakain beror på dos, administreringsväg och vaskularitet på injektionsstället. Tillsats av adrenalin kan minska maximal plasmakoncentration medan tiden för att nå maximal plasmakoncentration påverkas mindre. Hos vuxna minskar adrenalin maximal plasmakoncentrationen med upp till 50 % vid brachialis plexusblockad och med 5–25 % vid epiduralblockad.

Bupivakain absorberas fullständigt och bifasiskt från epiduralrummet med halveringstider på cirka 7 minuter respektive 6 timmar. Den långsamma absorptionen begränsar elimineringen av bupivakain, vilket förklarar varför elimineringen är långsammare efter epidural administrering än efter intravenös administrering.

Bupivakain har en total plasmaclearance på 0,58 l/min, en distributionsvolym vid steady state på 73 l, en elimineringshalveringstid på 2,7 timmar och en uppskattad hepatisk utsöndringshastighet på 0,38 efter intravenös administrering. Bupivakain är i huvudsak bundet till surt alfa-1-glykoprotein med en plasmabindning på 96 %. Clearance av bupivakain sker nästan helt via levermetabolism och påverkas mer av leverenzymfunktion än av leverperfusion.

Farmakokinetiken hos barn är likadan som hos vuxna.

En ökning av total plasmakoncentration har observerats under kontinuerlig epidural infusion. Detta har samband med en postoperativ ökning av surt alfa-1-glykoprotein. Den obundna, dvs. farmakologiskt aktiva, bupivakainkoncentrationen har varierat mycket mindre än den totala plasmakoncentrationen.

Bupivakain passerar lätt placenta och jämvikt med avseende på den obundet bupivakain nås. Eftersom plasmaproteinbindningen hos fostret är mindre än hos mamman är de totala plasmakoncentrationerna högre hos mamman även om den fria koncentrationen är densamma hos båda.

Bupivakain metaboliseras i hög grad i levern, framför allt genom aromatisk hydroxylering till 4-hydroxibupivakain och N-dealkylering till pipekolylylidin (PPX) via CYP3A4. Cirka 1 % av bupivakain utsöndras oförändrat i urinen inom 24 timmar och cirka 5 % som PPX.

Plasmakoncentrationerna av PPX och 4-hydroxibupivakain under och efter infusion med bupivakain är låga jämfört med plasmakoncentrationen av bupivakain.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkel och upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, mutagenitet och lokal toxicitet visade inga andra risker för människor än de som kan förväntas utifrån de farmakodynamiska effekterna av höga doser av bupivakain (t.ex. symtom på centrala nervsystemet och hjärttoxicitet).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriummetabisulfit  
Natriumhydroxid  
Saltsyra  
Vatten för injektionsvätskor.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Bupivakain är svårösligt vid pH över 6,5. Detta ska beaktas när bupivakain tillsätts i alkaliska lösningar, t.ex. karbonater, eftersom utfällning kan ske.

Tillsats av adrenalinnehållande lösningar i alkaliska lösningar kan orsaka en snabb nedbrytning av adrenalin.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Ljuskänsligt. Förvaras i ytterkartongen.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av färglöst glas (av typ I) med gummipropp. Förpackningsstorlek 5 x 20 ml.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Lösningen innehåller inte konserveringsmedel (adrenalinnehållande lösningar har natriummetabisulfit som antioxidant) och är avsedd för engångsbruk. Överblivet läkemedel ska kasseras.

Injektionsflaskor som används för uttag av flera doser är känsliga för mikrobiologisk kontamination. Injektionsflaskor för engångsbruk ska alltid när det är möjligt användas. När injektionsflaskorna används ska kontamination förebyggas med följande åtgärder:

- användning av steril injektionsutrustning för engångsbruk
- varje dos ska tas ur injektionsflaskan med en ny steril nål och spruta
- kontaminerat material eller vätska ska hindras att komma in i injektionsflaskan.

På grund av adrenalinets instabilitet ska adrenalinnehållande lösningar inte steriliseras om.

Adekvata åtgärder ska vidtas för att undvika långvarig kontakt mellan adrenalinnehållande lokalanestetika (lågt pH) och metallytor (t.ex. nålar eller sprutor med metalldelar) eftersom metalljoner, särskilt kopparjoner, då kan lösas ut, vilket kan orsaka stark lokal irritation (svullnad, eksem) i injektionsområdet samt en snabbare nedbrytning av adrenalinet.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

**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. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.12.2022