

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Marcain adrenalin 2,5 mg/ml og 5 míkróg/ml stungulyf, lausn
Marcain adrenalin 5 mg/ml og 5 míkróg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml Marcain adrenalin stungulyf, lausn inniheldur bupivacainhýdróklóríð og adrenalín 2,5 mg+ 5 míkróg, annars vegar og hins vegar 5 mg + 5 míkróg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum 3,3 mg/ml

Natríummetatvísúlfít 0,5 mg/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Marcain adrenalin 2,5 mg/ml og 5 míkróg/ml stungulyf, lausn

- Staðdeyfing við skurðaðgerðir hjá fullorðnum og börnum eldri en 12 ára
- Bráð verkjadeyfing hjá fullorðnum, ungbörnum og börnum eldri en 1 árs

Marcain adrenalin 5 mg/ml og 5 míkróg/ml stungulyf, lausn

- Staðdeyfing við skurðaðgerðir hjá fullorðnum og börnum eldri en 12 ára
- Bráð verkjadeyfing hjá fullorðnum og börnum eldri en 12 ára

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Notkun Marcain adrenalin skal einungis vera í höndum eða undir eftirliti læknis með reynslu af staðdeyfinu. Nota skal lægsta mögulega skammt til að ná fullnægjandi deyfinu.

Til að koma í veg fyrir inndælingu í æð fyrir slysn er mikilvægt að gæta mikillar varúðar. Ráðlagt er að endurtaka útsog (aspiration) fyrir og meðan á inndælingu heildarskammts stendur. Heildarskammtinum á að dæla hægt inn 25-50 mg/mín. eða gefa í nokkrum skömmtum og halda uppi samræðum við sjúklinginn og fylgjast með hjartsláttartíðni. Þegar gefa á skammt í utanbast er mælt með reynsluskammti, 3-5 ml af Marcain adrenalin. Inndæling í æð fyrir slysn sést t.d. á tímabundinni aukinni hjartsláttartíðni og inndæling fyrir slysn í mænugöng sést á einkennum mænudeyfingar. Ef fram koma einkenni um eitrun á að hætta inndælingu lyfsins án tafar.

ATH! Hafa skal í huga að hætta er á altækum áhrifum adrenalíns ef notað er mikið rúmmál af lausnum sem innihalda adrenalín. Ekki má nota Marcain með adrenalíni við utanbastsdeyfingu við fæðingu (nema sem reynsluskammt) nema ávinningur við viðbót adrenalíns vegi þyngra en áhættan.

Skammtarnir hér á eftir eru leiðbeiningar og aðlaga skal skammta eftir umfangi deyfingar og ástandi sjúklingsins.

Við *samfellda utanbastsdeyfingu* á að gefa í upphafi Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 míkróg/ml 20 ml (50 mg bupivacainhýdróklóríð), síðan Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 míkróg/ml 6-10-16 ml (15-25-40 mg bupivacainhýdróklóríð) á 4-6 klst. fresti eftir því hve stórt svæði á að deyfja og aldri sjúklingsins.

Við *millirifjadeyfingu* á að gefa Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 míkróg/ml 2-3 ml (10-15 mg bupivacainhýdróklóríð) í hvern millivef.

Við *stærri deyfingar* við skurðaðgerðir (til dæmis utanbastsdeyfingu, spjaldbeinsdeyfingu og brachial plexus deyfingu): Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 míkróg/ml 15-20-30 ml (75-100-150 mg bupivacainhýdróklóríð).

Deyfing við fæðingu

Deyfing skapa (báðum megin): Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 míkróg/ml eða Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 míkróg/ml 5-10 ml (12,5-50 mg bupivacainhýdróklóríð).

Við *utanbastsdeyfingu* (fyrir keisaraskurð): Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 míkróg/ml 15-30 ml (75-150 mg bupivacainhýdróklóríð).

Stærstu ráðlagðir skammtar

Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 míkróg/ml: 60 ml (150 mg bupivacainhýdróklóríð).

Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 míkróg/ml: 30 ml (150 mg bupivacainhýdróklóríð).

Stærsti ráðlagður skammtur við eitt og sama tilfellið er 2 mg/kg líkamsþyngdar og er fyrir fullorðna mest 150 mg á fjögurra klukkustunda tímabili. Ráðlagður hámarksskammtur á einum sólarhring er 400 mg. Leiðrétt þarf heildarskammtinn með tilliti til aldurs sjúklingsins, ástands og annarra viðeigandi þátta.

Börn á aldrinum 1-12 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 míkróg/ml stungulyfs, lausnar hjá börnum <12 ára. Einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir. Lægri styrkleikar geta verið hentugri hjá börnum á aldrinum 1-12 ára.

Staðdeyfing hjá börnum skal vera framkvæmd af þar til hæfum lækni með reynslu í barnalækningum og af staðdeyfingum.

Skammtana í töflunni skal líta á sem leiðbeiningar fyrir notkun handa börnum. Breytileiki er á milli einstaklinga. Hjá börnum sem eru mjög þung er oft nauðsynlegt að draga úr skömmtum smám saman og skal miða þá við kjörþyngd. Hafa á til hliðsjónar upplýsingar úr fagbókum um þá þætti sem geta haft áhrif á sérhæfða deyfingartækni og þarfir hvers og eins sjúklings.

Nota skal minnsta mögulega skammt sem veitir viðunandi deyfingu.

Verkunarlengd getur verið meiri með lausnum sem innihalda adrenalín.

ATH! Hafa skal í huga að hætta er á altækum áhrifum adrenalíns ef notað er mikið rúmmál af lausnum sem innihalda adrenalín.

Tafla 1 Ráðlagðir skammtar handa börnum á aldrinum 1 til 12 ára

	Styrkur mg/ml	Rúmmál ml/kg	Skammtur mg/kg	Verkun hefst eftir mín	Verkunar- lengd klst
BRÁÐ VERKJADEYFING (fyrir og eftir skurðaðgerð)					
Dauslæg utanbastsdeyfing	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Utanbastsgjöf við lendarhrygg	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Utanbastsgjöf við brjósthrygg^{a)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

a) Utanbastsgjöf við brjósthygg þarf að gefa með stigvaxandi skömmtum þar til æskilegri deyfingu er náð.

Hjá börnum eru skammtar miðaðir við þyngd, en gefa má allt að 2 mg/kg.

Til að koma í veg fyrir inndælingu í æð fyrir slysi skal endurtaka útsog (aspiration) fyrir og meðan á gjöf heildarskammts standur. Honum á að dæla hægt inn í stigvaxandi skömmtum, sérstaklega við utanbastsgjöf við lendar- og brjósthygg og fylgjast skal stöðugt vel með lífsmörkum sjúklings á meðan.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Marcain adrenalín hjá börnum <1 árs. Einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við ósamfellda utanbastsgjöf staks skammts eða samfellt innrennsli. Einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku innihaldsefnunum, natriummetatvíslúfíti, staðdeyfilyfjum af amíðflokki eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ekki má nota bupivacain í bláæð til svæðisbundinnar deyfingar (Bier's block).

Ekki má nota bupivacain við utanbastseyfingu hjá sjúklingum með verulegan lágþrýsting svo sem við hjarta- og blóðþurrðarlost.

Inndæling bupivacains ásamt adrenalíni í kringum endaslagæðar (t.d. deyfing í getnaðarlim, Oberst deyfing) getur valdið vefjadrepi (ischemic tissue necrosis).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Svæðis- eða staðdeyfingar, nema þær sem eru mjög litlar, skulu allaf gerðar þar sem endurlífgunarútbúnaður er til staðar. Við meiriháttar deyfingar á að setja upp nál í bláæð áður en staðdeyfilyfið er gefið.

Greint hefur verið frá hjartastöðvun eða dauðsföllum við notkun bupivacains til utanbastseyfingar og útlæga leiðsludeyfingu. Í sumum tilvikum hefur endurlífgun reynst erfið eða ómöguleg þrátt fyrir að meðferð hafi verið fullnægjandi.

Umfangsmikil útlæg leiðsludeyfing getur falið í sér gjöf á miklu magni staðdeyfilyfs í æðarík svæði, oft nálægt stórum æðum. Í þessum tilvikum er aukin hætt á inndælingu í æð og/eða altæku frásogi, sem getur leitt til hárrar plasmáþéttni. Eins og við á um öll staðdeyfilyf, getur bupivacain valdið bráðum eituráhrifum á miðtaugakerfið og hjarta- og æðakerfið, við notkun sem leiðir til hárrar blóðþéttni lyfsins. Þetta á sérstaklega við eftir gjöf í æð fyrir slysi eða eftir inndælingu í mjög æðarík svæði.

Vissar aðferðir við svæðisdeyfingar geta tengst alvarlegum aukaverkunum:

- Utanbastseyfingar geta valdið bælingu á hjarta og æðakerfi, sérstaklega ef blóðþurrð er til staðar. Því skal gæta varúðar við notkun hjá sjúklingum með skerta hjarta- og æðastarfsemi.
- Inndælingar aftan augnknattar (retrobulbar) geta stöku sinnum náð til innanskúmsrýmis (cranial subarachnoid space) og valdið t.d. tímabundinni blindu, losti, andnauð og krömpum. Veita þarf tafarlausa meðferð við þessum einkennum.
- Inndælingu staðdeyfilyfs aftan við og umhverfis augnknött fylgir ákveðin hætt á viðvarandi vanvirkni augnvöðva. Þetta gerist aðallega af völdum taugaáverka og/eða staðbundinna eituráhrifa á vöðva og/eða taugar. Alvarleiki slíkra áhrifa á vefi er tengdur alvarleika áverkanna, styrkleika staðdeyfilyfsins og þeim tíma sem vefur er útsettur fyrir staðdeyfilyfinu. Vegna þessa skal nota eins litla skammta og unnt er, sem veita viðunandi deyfingu. Æðaherpanði lyf geta aukið verkun á vefi og skulu einungis notuð þegar það á við. Inndælingar í höfuð- og hálssvæði fyrir slysi í slagæð geta valdið bráðum einkennum frá heila jafnvel við litla skammta.

- Deyfing við legháls getur stundum valdið hægslætti/hraðslætti hjá fósttri og því er náið eftirlit með hjartslætti fóstursins nauðsynlegt.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með gátta-slegla rof af II. eða III. stigi því staðdeyfilyf geta dregið úr leiðni hjartavöðvans. Einnig skal gæta sérstakrar varúðar hjá öldruðum og sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm, verulega skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum á síðasta hluta meðgöngu eða sem eru í lélegu líkamsástandi.

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amiodaroni) og íhuga skal eftirlit með hjartarafriti (ECG) vegna þess að áhrif bupivacains og lyfja við hjartsláttartruflunum af flokki III á hjarta geta verið samleggjandi.

Utanbastsdeyfing getur leitt til lágþrýstings og hægsláttar. Draga má úr hættunni með því t.d. að gefa æðaþrengjandi lyf með inndælingu. Veita á tafarlausa meðferð við lágþrýstingi með adrenhermandi lyfi í æð og endurtaka eftir þörfum.

Gæta skal varúðar við notkun lausna sem innihalda adrenalín hjá sjúklingum með alvarlegan eða ómeðhöndlaðan háþrýsting, ofvirknan skjaldkirtil sem er erfitt að ná stjórn á, blóðþurrðarhjartasjúkdóm, gátta-slegla rof, skert heilablóðflæði (cerebrovascular insufficiency), langt gengna sykursýki eða einhvern annan sjúkdóm sem getur versnað vegna áhrifa adrenalíns. Einnig skal gæta varúðar við notkun á líkamssvæðum sem nærð eru af endaslagæðum, eins og fingur eða líkamshluta þar sem blóðflæði er takmarkað af öðrum ástæðum.

Við gjöf hárra skammta þarf að hafa í huga hættuna á altækum áhrifum adrenalíns.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá liðbrjóskeyðingu hjá sjúklingum sem, eftir skurðaðgerð, hafa fengið staðdeyfilyf með samfelldu innrennsli í lið. Oftast var um að ræða liðbrjóskeyðingu í axlarlið. Ekki var hægt að staðfesta beint orsakasamhengi, vegna annarra samhliða orsakafátta og ósamræmis í vísindalegum gögnum varðandi verkunarmátann. Marcain adrenalín er ekki viðurkennt til notkunar sem samfellt innrennsli í lið.

Starfstruflun í lifur, ásamt afturkræfri aukningu aspartat amínótransferasa (ASAT), alanín amínótransferasa (ALAT), alkalískum fosfatasa (ALP) og bílirúbíns hefur í einstaka tilfellum komið fram í kjölfar endurtekinna inndælinga eða langvarandi innrennslis bupivacains. Ástandið hefur gengið hratt til baka þegar notkun bupivacains var samstundis hætt. Ef teikn um starfstruflun í lifur greinast meðan bupivacain er gefið skal hætta notkun lyfsins (sjá kafla 4.8).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Marcain hjá börnum <1 árs. Einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Marcain adrenalín 5 mg/ml + 5 míkróg/ml hjá börnum <12 ára.

Notkun bupivacains við deyfingu í lið hjá börnum á aldrinum 1-12 ára hefur ekki verið skráð.

Notkun bupivacains við deyfingu stórtauga hjá börnum á aldrinum 1-12 ára hefur ekki verið skráð.

Við utanbastsgjöf hjá börnum skal gefa stigvaxandi skammta sem samsvara aldri þeirra og þyngd, vegna þess að utanbastsgjöf, sérstaklega við brjósthrygg, getur valdið mikilli vöðvaslekju og öndunarbælingu.

Marcain adrenalín inniheldur natríum og natríummetatvísúlfít

Lyfið inniheldur 3,3 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum ml, sem jafngildir 0,2 % af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóða-heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Natríummetatvísúlfít (E 223) getur í undantekningartilvikum valdið ofnæmisviðbrögðum og berkjukrampa

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gæta skal varúðar við notkun bupivacains hjá sjúklingum sem fá önnur staðdeyfilyf eða lyf af flokki IB við hjartsláttartruflunum vegna þess að altæk eitiráhrif geta verið samleggjandi.

Sérstakar rannsóknir á milliverkun bupivacains og lyfja við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amiodarons) hafa ekki verið gerðar, en mælt er með að varúðar sé gætt (sjá einnig kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

Ósértækir beta-blokkar

Ósértækir beta-blokkar eins og propranolol auka samdráttarverkun adrenalíns, sem getur leitt til alvarlegs háþrýstings og hægsláttar. Aðlaga getur þurft skammta við samhliðanotkun.

Svæfingalyf til innöndunar

Adrenalín getur, við innðælingu meðan á svæfingu með halotani stendur, valdið alvarlegum hjartsláttartruflunum. Aðlaga getur þurft skammta við samhliðanotkun.

Þríhringlaga geðdeyfðarlyf

Æðaprengjandi áhrif adrenalíns geta við samhliðanotkun með þríhringlaga þunglyndislyfjum leitt til langvinnis háþrýstings. Í bráðum tilvikum með háum skömmtum adrenalíns í bláæð hefur sést að áhrifin aukast 2-3 falt.

Samhliðanotkun lausna sem innihalda adrenalín og *oxytocinlíkra* lyfja af ergot gerð getur valdið alvarlegum, viðvarandi háþrýstingi og hugsanlega hjartaáfalli og heilablóðfalli.

Fenotiazinafleiddur og *butyrofenonafleiddur* geta minnkað eða hamlað æðaprengjandi áhrif adrenalíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Við deyfingu umhverfis legháls aukast líkur á aukaverkunum hjá fóstri eins og hægslætti/hraðslætti, þess vegna þarf að fylgjast náið með hjartslætti þess. Einnig þarf að taka tillit til þess að notkun adrenalíns til viðbótar getur dregið úr blóðflæði og samdráttargetu í legi við fæðingu, sérstaklega eftir innðælingu í æðar hjá móður. Sjá einnig kafla 5.2 Lyfjahvörf.

Brjóstgjöf

Bupivacain fer í brjóstamjólk, en hættan á að það hafi áhrif á barnið er ólíkleg við meðferðarskammta. Ekki er vitað hvort adrenalín berst í brjóstamjólk, en ólíklegt er að það hafi áhrif á brjóstmylking við meðferðarskammta.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bupivacain getur, háð skammti og aðferð við lyfjagjöf, haft skammvinn áhrif á hreyfigetu og samhæfingu.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir af völdum lyfsins sjálfs er erfitt að greina frá lífeðlisfræðilegum áhrifum af deyfingu tauga (t.d. blóðþrýstingslækkun, hægsláttur), beinna tilvika (t.d. taugaáverkar) eða óbeinna tilvika (t.d. utanbastsígerð) vegna nálarstungunnar.

Taugaskemmd er mjög sjaldgæf en vel þekkt afleiðing svæðisbundinnar deyfingar, sérstaklega utanbasts- og mænudeyfingar.

Upplýsingar um einkenni og meðferð bráðrar altækrar eitrunar, sjá kafla 4.9 Ofskömmtnun.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Ofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmis/lost
Taugakerfi	Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Náladofi, sundl
	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Einkenni eitrunar í miðtaugakerfi (krampar, náladofi kringum munn, dofi í tungu, ofurnæm heyrn, sjóntruflanir, minnkuð meðvitund, skjálfti, væg vönkun, eyrnasuða, tormæli)
	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Taugakvilli, áverkar á útlægar taugar, skúmbólga, lómunarsnertur (paresis) og þverlömum
Augu	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Tvísýni
Hjarta	Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hægláttur
	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Hjartastöðvun, hjartsláttartruflanir
Æðar	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Lágþrýstingur
	Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Öndunarbæling
Meltingarfæri	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Ógleði
	Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Uppköst
Nýru og þvagfæri	Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Þvagteppa
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Skert lifrarstarfsemi/hækkað ASAT og ALAT*

* Skert lifrarstarfsemi með afturkræfri hækkun á ASAT, ALAT, alkalískum fosfatasa og bílirúbíni hefur komið fram í kjölfar endurtekinna inndælinga eða langvarandi innrennslis bupivacains. Ef teikn um skerta lifrarstarfsemi greinast meðan bupivacain er gefið skal hætta notkun lyfsins (sjá kafla 4.4).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum eru svipaðar þeim sem hafa komið fram hjá fullorðnum, en hjá börnum getur verið erfitt að greina fyrstu merki um staðeyfingareitrun í tilvikum þar sem sjúklingur hefur verið slæfður eða svæfður fyrir deyfingu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Bráð altæk eitrun

Einkenni:

Altækar eitrunir koma aðallega frá miðtaugakerfinu og hjarta- og æðakerfinu. Þessi áhrif eru vegna hárrar blóðþéttni staðeyfilyfs, sem getur gerst vegna inndælingar í æð fyrir slysi, ofskömmtnunar eða vegna óvenjulega hraðs frásogs frá mjög æðaríkum svæðum (sjá einnig kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

Einkenni frá miðtaugakerfi eru svipuð fyrir öll staðeyfilyf af flokki amíða, en einkenni frá hjarta eru meira háð lyfinu, bæði magn og gerð.

Inndæling staðeyfilyfs í æð fyrir slysi getur valdið bráðum (innan sekúndna til fárra mínútna) altækum eiturverkunum. Í tilvikum ofskömmtnar kemur altæk eitrun fram síðar (15-60 mínútum eftir inndælingu) vegna þess að blóðþéttni staðeyfilyfs eykst hægar.

Eitrun í miðtaugakerfi er röð einkenna og viðbragða sem stigmagnast að alvarleika. Fyrstu einkenni eru venjulega væg vöðvakippir, náladofi kringum munn, dofi í tungu, ofurnæm heyrn, eyrnasuð og sjóntruflanir. Tormæli, vöðvakippir eða skjálftar eru alvarlegri og fyrirboðar útbreiddra krampa. Þessum einkennum má ekki rugla saman við einkenni taugaveiklunar (neurotic behaviour). Meðvitundarleysi og alflögakrampar (grand mal) geta komið í kjölfarið og geta varað frá fáum sekúndum upp í nokkrar mínútur. Súrefnisskortur og koltvísýringshækkun verða fljótt í kjölfar krampa vegna aukinnar vöðvavirkni, auk ófullnægjandi öndunar. Í alvarlegum tilvikum getur öndunarstöðvun komið fram. Blóðsýring eykur eiturverkanir staðeyfilyfja.

Bati kemur fram vegna umbrota og endurdreifingar staðeyfilyfsins frá miðtaugakerfi. Bati getur verið hraður nema ef mjög stórir skammtar af lyfinu hafi verið gefnir með inndælingu.

Áhrif á hjarta- og æðakerfi geta komið fram í alvarlegri tilvikum og sjást venjulega eftir eitrun í miðtaugakerfi, sem geta þó verið falin við almenna svæfingu eða mikla slævingu með lyfjum eins og benzodiazepinum eða barbitúrötum. Blóðþrýsingssfall, hægsláttur, hjartsláttartruflanir og jafnvel hjartastöðvun geta komið fram við háa altæka þéttni staðeyfilyfja. Eituráhrif á hjarta- og æðakerfi tengjast oft bælingu á leiðni hjartans og hjartavöðvans sem leiðir til minni mínúturúmmáls, lágþrýstings, gátta-slegla rofs, hægsláttar og stundum hjartsláttartruflana í slegli þ.á m. sleglahraðsláttar, sleglatífs og hjartastöðvunar. Einkenni um alvarleg eituráhrif á miðtaugakerfi, t.d. krampar, koma oft fram áður en þetta ástand kemur fram en í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur hjartastöðvun komið fram án fyrirboðaeinkenna frá miðtaugakerfi. Eftir mjög hraða staka inndælingu í bláæð getur komið fram svo há blóðþéttni af bupivacaini í kransæðunum að blóðrásaráhrif koma fram eingöngu eða áður en áhrif á miðtaugakerfi koma fram. Með þessum verkunarmáta getur bæling á hjartavöðva komið fram sem eitt af fyrstu einkennum eitrunar.

Hjá börnum skal gæta sérstakrar varúðar varðandi snemmkomin einkenni eitrunar vegna staðeyfilyfja því hjá þeim eru miklar deyfingar oft gefnar meðan á svæfingu stendur.

Fylgjast skal einnig með altækum áhrifum adrenalíns við ofskömmtnun.

Meðferð:

Við algjöra mænudeyfingu skal tryggja fullnægjandi öndun (opinn öndunarvegur, súrefni, ef þörf krefur barkaþræðing og stýrð öndun). Við blóðþrýstingsfall/hægslátt á að gefa æðþrengjandi lyf helst sem auka samdráttarkraft hjartans.

Ef einkenni bráðrar eitrunar koma fram skal samstundis stöðva inndælingu staðeyfilyfs og veita tafarlausa meðferð við einkennum frá miðtaugakerfi (krömpum, miðtaugakerfisbælingu) með viðeigandi súrefnisgjöf/öndunaraðstoð og notkun krampaleysandi lyfja.

Ef bæling hjarta- og æðakerfis kemur fram (blóðþrýstingsfall, hægsláttur) skal hafa í huga að veita viðeigandi meðferð með vökva í bláæð, æðþrengjandi lyfjum, lyfjum sem auka samdráttarkraft hjartans (inotropic agents) og/eða fitufleyti. Hjá börnum skal miða skammta við aldur þeirra og þyngd við meðhöndlun á eitrunum.

Ef blóðrás stöðvast þarf samstundis að hefja hjarta- og lungna endurlífgun. Lífsnauðsynlegt er að gefa súrefni, viðhalda öndun og blóðrás auk þess að meðhöndla blóðsýringu.

Ef blóðrás stöðvast getur þurft að beita endurlífgunartilraunum í langan tíma svo hún beri árangur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Staðdeyfilyf, amíð, ATC-flokkur: N 01 BB 51.

Marcain adrenalín inniheldur bupivacain sem er langverkandi staðdeyfilyf af flokki amíða ásamt adrenalíni (epinephrine) sem er æðaprengjandi. Bupivacain hamlar afturkræft útbreiðslu taugaboða eftir taugaþráðum með því að koma í veg fyrir flutning natríumjóna gegnum frumuhimnu taugaþráðanna. Svipuð áhrif geta einnig sést í ertanlegum himnum í heila og hjartavöðva.

Mikilvægasti eiginleiki bupivacains er langur verkunartími og munur verkunartíma er tiltölulega lítill milli bupivacains með og án adrenalíns. Lægri þéttni hefur minni áhrif á hreyfitaugar og hefur styttri verkunartíma og getur verið heppileg við lengri verkjastillingu t.d. við fæðingu eða eftir skurðaðgerð.

5.2 Lyfjahvörf

Hraði frásogs er háður skammti, íkomuleið og æðþéttni (vascularity) á stungustað. Ef adrenalín er bætt við getur það hægt á frásogshraðanum en tíminn að hámarksplasmaþéttni breytist yfirleitt lítið. Áhrif eru breytileg háð gerð deyfingar, skammti og þéttni. Hjá fullorðnum lækkar adrenalín hámarksplasmaþéttina allt að 50% við brachial plexus deyfingu og 5-25% við utanbastsdeyfingu. Millirifjadeyfing leiðir til hæstu plasmaþéttinnar (1-4 mg/l eftir 400 mg skammt) byggt á hröðu frásogi, á meðan inndæling undir húð í kvið leiðir til lægstu plasmaþéttinnar. Hjá börnum sést hratt frásog og há plasmaþéttni við dauslæga deyfingu (u.þ.b. 1-1,5 mg/l eftir 3 mg/kg skammt).

Bupivacain frásogast að fullu í tveimur fösum úr utanbastsrými og eru helmingunartímar um 7 mín. og 6 klst. Hægt frásog er hraðatakmarkandi þáttur í brotthvarfi bupivacains, sem skýrir hvers vegna helmingunartími eftir utanbastsgjöf er lengri en eftir gjöf í bláæð.

Dreifingarrúmmál bupivacains við jafnvægi er 73 l, útskilnaðarhlutfall lifrar er 0,40, heildarplasmaúthreinsun er 0,58 l/mín. og helmingunartími brotthvarfs er 2,7 klst. Helmingunartími brotthvarfs hjá nýburum er allt að 8 klst. lengri en hjá fullorðnum. Hjá börnum eldri en 3 mánaða er helmingunartíminn samsvarandi og hjá fullorðnum.

Hjá börnum eru lyfjahvörf svipuð og hjá fullorðnum.

Hlutfall próteinbindingar í plasma er 96% og er aðallega við alfa-1-glýkóprótein. Eftir stóra skurðaðgerð getur hlutfall þessa próteins hækkað og valdið hækkun á heildarplasmaþéttni bupivacains. Þéttni á óbundnu bupivacaini er þó svipuð. Þetta útskýrir af hverju plasmaþéttni yfir eitrunargildum getur þólast vel.

Bupivacain umbrotar að verulegu leyti í lifur, aðallega með arómatískri hýdroxýltengingu í 4-hýdroxý-bupivacain og N-alkýlsviptingu í pipekolylxylidin (PPX), hvort tveggja fyrir tilstilli cytochrom P450 3A4. Úthreinsun er því háð blóðflæði um lifur og virkni umbrotsensíma.

Bupivacain berst yfir fylgju og þéttni á óbundnu bupivacaini verður sú sama hjá móður og fóstri. Heildarplasmaþéttin er þó minni hjá fóstinu sem hefur lægra hlutfall próteinbindingar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar mikilvægar forklínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi mat á öryggi umfram það sem þegar hefur komið fram í samantekt á eiginleikum lyfs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

1 ml stungulyf, lausn inniheldur:

Natríumklóríð 8 mg, natríummetatvísúlfít 0,5 mg, natríumhýdroxíð/saltsýra (til að stilla pH að 3,3-5,0) vatn fyrir stungulyf að 1 ml.

6.2 Ósamrýmanleiki

Þegar basískum lausnum er bætt í getur orðið útfelling vegna þess að bupivacain er torleyst við pH hærra en 6,5.

Blöndun með basískum lausnum getur einnig valdið hröðu niðurbroti adrenalíns.

6.3 Geymslupól

2 ár.

Lausnir án rotvarnarefna á að nota þegar í stað eftir að pakkingin er rofin.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa. Geymið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglös úr gleri 20 ml.

Pakkningastærðir

2,5 mg/ml + 5 míkróg/ml stungulyf, lausn 5 x 20 ml

5 mg/ml + 5 míkróg/ml stungulyf, lausn 5 x 20 ml

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Vegna óstöðugleika adrenalíns, má ekki sæfa lyfið.

Ekki má geyma stungulyfið, lausnina þannig að hún geti haft áhrif á málma, t.d. nálar eða sprautur með málmhlutum. Málmjónir geta losnað, sem getur leitt til bólgu á stungustað og einnig hraðað niðurbroti adrenalíns.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

2,5 mg/ml + 5 míkróg/ml: 711403 (IS).

5 mg/ml + 5 míkróg/ml: 719005 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. júlí 1971.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. nóvember 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. mars 2023.