

Marcain® spinal

MR EF

Aspen Nordic

Injektionsvätska, lösning 5 mg/ml
(färglös, klar)

Lokalanestetikum för spinalanestesi

Aktiv substans:

Bupivakain

ATC-kod:

N01BB01

Läkemedel från Aspen Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-01-13.

Indikationer

Marcain spinal 5 mg/ml injektionsvätska, lösning, är avsett för vuxna och barn i alla åldrar.

Spinalanestesi vid kirurgiska ingrepp i nedre extremiteter, inklusive höftkirurgi, som varar 3–4 timmar och där en uttalad motorblockad behövs.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne. Centralnervösa sjukdomar (t ex meningit, tumörer, poliomyelit, kranial blödning). Lokal varbildande infektion på eller vid injektionsstället. Spinalstenos och aktiv sjukdom (t ex spondylit, tumör, tuberkulos) eller trauma (t ex fraktur) i ryggraden. Blodförgiftning. Perniciös anemi med subakut degenerering av ryggmärgen. Spinalanestesi ska inte ges till patienter i chocktillstånd. Spinalanestesi ska inte heller ges till patienter med koagulationsrubbningar eller till patienter med pågående antikoagulantibehandling.

Dosering

Marcaïn spinal ska endast användas av läkare med erfarenhet av regionalanestesi eller under dennes övervakning. Lägsta möjliga dos för adekvat anestesi ska eftersträvas.

Nedan angivna doser är riktlinjer för vuxna. Doseringen ska anpassas till den enskilda patienten. Dosen bör reduceras hos äldre och hos patienter i sena stadier av graviditet.

Indikation	Dos ml	Dos mg	Tillslagstid minuter (ca)	Duration timmar (ca)
Ingrepp i nedre extremiteter inklusive höftkirurgi	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	1,5-4 timmar

Rekommenderat injektionsställe är under L3.

Klinisk erfarenhet av högre doser än 20 mg finns för närvarande inte. En intravenös infart ska finnas före administrering av Marcaïn spinal.

Spinal injektion ges först efter att subarahnoidala rummet klart har identifierats via lumbal-punktion (klar cerebrospinalvätska kommer ut via spinalnålen eller ses vid aspirering). Vid misslyckad anestesi bör endast ett nytt försök göras att administrera läkemedlet som då ges på en annan nivå och med en mindre volym. En orsak till utebliven effekt kan vara att läkemedlet fördelats dåligt intratekalt, vilket kan avhjälpas genom att patientens position ändras.

Nyfödda, spädbarn och barn upp till 40 kg

Marcaïn spinal 5 mg/ml kan användas till barn.

En av skillnaderna mellan små barn och vuxna är den relativt höga CSF-volymen hos spädbarn och nyfödda, vilket kräver en relativt högre dos per kg för att åstadkomma samma nivå av blockad jämfört med hos vuxna.

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

Doserna i tabellen ska ses som riktlinjer för användning i den pediatriiska populationen. Individuella variationer förekommer. Standardhandböcker bör konsulteras angående faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientbehov. Den lägsta dos som krävs för adekvat anestesi bör användas.

Dosrekommendationer för nyfödda, spädbarn och barn.

Kroppsvikt (kg)	Dos (mg/kg)
<5	0,40-0,50 mg/kg
5-15	0,30-0,40 mg/kg
15-40	0,25-0,30 mg/kg

Varningar och försiktighet

Man bör vara uppmärksam på att spinalanestesi ibland kan ge upphov till stora blockader med paralys av interkostalmuskler och diafragman, speciellt hos gravida kvinnor.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med AV-block II eller III eftersom lokalanestetika kan sänka myokardiets överledningsförmåga. Även äldre och patienter med allvarlig leversjukdom, kraftigt sänkt njurfunktion eller med generellt nedsatt allmäntillstånd kräver speciell uppmärksamhet.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) bör stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering övervägas eftersom hjärteffekterna av bupivakain och klass III antiarytmika kan vara additiva.

Intratekalanestesi kan leda till hypotension och bradykardi. Risken för sådana effekter kan reduceras genom injektion av en vasopressor. Hypotension ska behandlas omedelbart intravenöst med en sympatomimetika, som upprepas vid behov.

Som alla lokalanestetiska medel kan bupivakain orsaka akuta centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter, vid användning som leder till höga koncentrationer i blodet. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering eller administrering i rikt vaskulariserade områden.

Ventrikulär arytm, ventrikelflimmer, plötslig kardiovaskulär kollaps och död har rapporterats i samband med höga systemkoncentrationer av bupivakain. Med de doser som normalt sett används vid spinalanestesi är dock höga systemkoncentrationer ovanliga.

En ovanlig, men allvarlig biverkan vid spinalanestesi är utbredd eller total spinal blockad som resulterar i kardiovaskulär depression och andningsdepression. Den kardiovaskulära depressionen orsakas av omfattande sympatisk blockad som kan resultera i hypotension och bradykardi, eller till och med hjärtstillestånd. Andningsdepression kan orsakas av blockad av innerveringen av andningsmusklerna, inklusive diafragma.

En ökad risk för utbredd eller total spinal blockad föreligger hos äldre patienter och patienter i sena stadier av graviditet. Dosen bör därför reduceras för dessa patienter.

I sällsynta fall kan spinalanestesi ge upphov till neurologisk skada som resulterar i parestesi, anestesi, motorisk svaghet och förlamning. Neurologiska störningar, såsom multipel skleros, hemiplegi, paraplegi och neuromuskulära störningar tros inte påverkas negativt av spinalanestesi, men försiktighet bör iakttas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per milliliter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Bupivakain ska användas med försiktighet tillsammans med andra lokalanestetika eller läkemedel som är strukturellt lika lokalanestetika, dvs klass IB antiarytmika, då de toxiska effekterna är additiva.

Specifika interaktionsstudier med lokalanestetika och antiarytmika klass III (t ex amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas. (Se även Varningar och försiktighet).

Graviditet

Inga kända risker för fostret vid användning under graviditet. Observera dock att dosen bör reduceras för patienter i sena stadier av graviditet (se även Varningar och försiktighet).

Amning

Bupivakain passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Trafik

Beroende på dos och administrationssätt kan bupivakain ha en övergående effekt på rörelseförmåga och koordination.

Biverkningar

Biverkningar som orsakas av själva läkemedlet kan vara svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t ex blodtryckssänkning, bradykardi, tillfällig urinretention), fall direkt orsakade av nålsticket (t ex spinalhematom) eller indirekt orsakade av nålsticket (t ex meningit, epiduralabscess) eller fall som hör samman med cerebrospinalt läckage (t ex postdural punkteringshuvudvärk).

För information om symtom och behandling av akut systemisk toxicitet, se avsnitt Överdoser.

Mycket vanliga (>1/10)	<i>Allmänna:</i> Illamående <i>Cirk:</i> Hypotension, bradykardi
Vanliga (>1/100)	<i>CNS:</i> Postdural punkteringshuvudvärk <i>GI:</i> Kräkningar <i>Urogenital:</i> Urinretention, urininkontinens
Mindre vanliga	<i>CNS:</i> Parestesi, pares, dysestesi <i>Muskuloskel:</i> Muskelsvaghet, ryggsmärta
Sällsynta (<1/1 000)	<i>Cirk:</i> Hjärtstillestånd <i>Allmänna:</i> Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock. <i>CNS:</i> Ofrivillig total spinal blockad, paraplegi, förlamning, neuropati, araknoidit <i>Luftvägar:</i> Andningsdepression

Pediatrisk population

Biverkningar hos barn liknar dem hos vuxna, men hos barn kan tidiga tecken på lokalanestetisk toxicitet vara svåra att upptäcka i de fall där blockaden ges under sedering eller narkos.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Akut systemisk toxicitet

Bupivakain kan orsaka akuta toxiska effekter av centralnervös och kardiovaskulär karaktär om det ges i hög dos, speciellt om det administreras intravaskulärt. Dosen som används vid spinalanestesi är dock låg och därmed är risken för överdosering osannolik. Vid samtidig administrering med andra lokalanestetika kan dock systemtoxiska effekter uppträda eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Behandling : Vid total spinalblockad ska adekvat ventilation säkras (fria luftvägar, syrgas, vid behov intubation och kontrollerad andning). Vid blodtrycksfall/bradykardi ges en vasopressor helst med inotrop effekt.

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas. Behandling måste ges för att upprätthålla god ventilation, syretillförsel och cirkulation.

Syrgas ges alltid. Vid behov intubation och kontrollerad andning (ev med hyperventilation). Vid kramper diazepam. Vid bradykardi atropin. Vid cirkulationssvikt vätska i.v., dobutamin och ev noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e minut), i svårare fall med ledning av hemodynamisk monitorering. Efedrin kan också provas. Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivnings åtgärder under flera timmar vara befogat. Behandla eventuell acidosis.

Farmakodynamik

Marcain spinal innehåller bupivakain som är ett långverkande lokalanestetikum av amidtyp. Bupivakain blockerar impulsledningen i nerverna reversibelt genom att hämma transporten av natriumjoner genom nervmembranet. Liknande effekter kan även ses på excitatoriska membran i hjärna och hjärtmuskel.

Marcain spinal är avsedd för spinalanestesi. Injektionslösningens relativa densitet är 1,004 vid 20°C (motsvarar 1,000 vid 37°C) och spridningen påverkas endast marginellt av gravitationen.

Vid spinal administrering ges en liten dos som leder till en relativt låg koncentration och kort duration. Marcain spinal (utan glukos) ger en mindre förutsägbar blockad, men med längre duration jämfört med Marcain spinal tung (med glukos).

Farmakokinetiken hos barn liknar den hos vuxna.

Farmakokinetik

Bupivakain är mycket lipidlös med en fördelningskoefficient olja/vatten på 27,5.

Bupivakain uppvisar fullständig och bifasisk absorption från subarahnoidalrummet med halveringstider för de två faserna på ca 50 och ca 400 minuter, med stora variationer. Den långsamma absorptionsfasen är hastighetsbestämmande faktor i elimineringen av bupivakain, vilket förklarar varför den skenbara halveringstiden är längre än efter intravenös tillförsel.

Absorptionen från det subarahnoidala rummet är relativt långsam vilket, i kombination med den låga dosen som krävs för spinalanestesi, ger en relativt låg maximal plasmakoncentration (ca 0,4 mg/ml per 100 mg som injicerats).

Efter intravenös administrering är totalt plasmaclearance ca 0,58 l/min, distributionsvolymen vid steady-state ca 73 l, halveringstiden vid elimination 2,7 timmar och hepatiskt extraktionsratio ca 0,40. Bupivakain metaboliseras nästan helt i levern, framför allt genom aromatisk hydroxylering till 4-hydroxi-bupivakain och N-dealkylering till PPX, vilka båda medieras av cytokrom P450 3A4. Clearance är därmed beroende av det hepatiska blodflödet och aktiviteten hos metaboliserande enzym.

Bupivakain passerar placentan och koncentrationen obundet mepivakain blir densamma hos mamman och fostret. Totala plasmakoncentrationen blir dock lägre hos fostret som har en lägre proteinbindningsgrad.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

Innehåll

1 ml injektionsvätska innehåller: bupivakainhydroklorid 5 mg, natriumklorid 8 mg, natriumhydroxid/saltsyra (till pH 4,0-6,5), vatten för injektionsvätskor till 1 ml.

Totalt natriuminnehåll: 3,1 mg/ml

Blandbarhet

Tillsatser till spinala lösningar rekommenderas ej.

Miljöpåverkan

Bupivakain

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av bupivakain kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att bupivakain är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Bupivakain har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.0033 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 23,86 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA.)

R = X % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available. R=0

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default)(Ref.1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default)(Ref.1)

Metabolism

Bupivacaine is extensively and rapidly metabolised in the liver in humans, followed by excretion via urine. Less than 10% of the dose is excreted as parent bupivacaine. There is no excretion via faeces. (Ref. 2).

Ecotoxicological data

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
EC50 - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	39 mg/L Note 1	3
NOEC - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	7.5 mg/L Note 1	3

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Since no long term effect data are available, and only short term effect data from one species, the water flea, is available, it is not possible to calculate the PNEC and hence not the PEC/PNEC ratio. Therefore the statement "Risk of environmental impact of bupivacaine cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available" is assigned.

In Swedish: "Risk för miljöpåverkan av bupivakain kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data." under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Solubility Water	Non-standard method	pH 1.8 - 6 pH 8 - 12	40000 - 50000 mg/L 150 - 250 mg/L	4
Dissociation Constant	Method unknown	25°C	pKa = 8.21	5
Distribution Coefficient Octanol Water	Method unknown	25°C	Log D = 2.54 @ pH 7.4	5

Note 1: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.

Biodegradation

No information on biodegradation is available. Therefore the statement "The potential for persistence of bupivacaine cannot be excluded, due to lack of data" is assigned.

In Swedish: "Det kan inte uteslutas att bupivakain är persistent, då data saknas" under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

Log D = 2.54 at pH 7.4. (Ref. 5)

Bupivacaine has no significant bioaccumulation potential, as indicated by the experimental log D. Therefore the statement "Bupivacaine has low potential for bioaccumulation" is assigned.

In Swedish: "Bupivakain har låg potential att bioackumuleras" under the heading "Bioackumulering".

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. December 2021. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0) Substance Information - ECHA (europa.eu)
2. Panter G H, Hutchinson T H, Bamforth J E. 2003. AstraZeneca Pain Management Active Pharmaceutical Ingredients: Mode of Action Literature Review for Potential Ecotoxicity. AstraZeneca Global Health & Environment Report No BL 7521/B.
3. Bupivacaine hydrochloride: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory Report BL7890. July 2004.
4. Shah J.C., Maniar M. J. 1993. pH-Dependent Solubility & Dissolution of Bupivacaine & Its Relevance To The Formulation of A Controlled Release System. Controlled Release v23 n3 p261-270.
5. Strichartz G.R. Sanchez V. ; Arthur G.R. ; Chafetz R.; Martin D., 1990. Fundamental Properties of Local Anesthetics. 2. Measured Octanol: Buffer Partition Coefficients and pKa Values of Clinically Used Drugs. Anesth. Analg. v71 n2 p158-170.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Glasampuller: 3 år

Överblivet innehåll kasseras.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Lösningen ska förbrukas genast efter det ampullen brutits.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 5 mg/ml (färglös, klar)

5 x 4 milliliter ampull (fri prissättning), EF