FASS

Marcain®

MRx EF

Aspen Nordic

Injektionsvätska, lösning 2,5 mg/ml

(färglös, klar)

Långverkande lokalanestetikum

Aktiv substans:

Bupivakain

ATC-kod:

N01BB01

Läkemedel från Aspen Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Marcain® injektionsvätska, lösning 2,5 mg/ml och 5 mg/ml

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-02-10.

Indikationer

- Kirurgisk anestesi hos vuxna och barn över 12 års ålder
- Akut smärtlindring hos vuxna, spädbarn och barn över 1 års ålder

Infiltrationsanestesi då långvarig duration önskas, t ex vid postoperativ smärta. Ledningsanestesi med lång duration eller epiduralanestesi i fall där tillsats av adrenalin är kontraindicerad och kraftig muskelavslappning inte är önskvärd. Obstetrisk anestesi
.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne. Bupivakain ska inte användas vid intravenös regional anestesi (Biers blockad).
Bupivakain ska inte användas vid epiduralanestesi till patienter med uttalad hypotension såsom vid kardiogen och hypovolemisk chock.

Dosering

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

För att förhindra oavsiktliga intravaskulära injektioner är det viktigt att stor försiktighet iakttas. Noggrann aspirering innan och under injektion av huvuddosen rekommenderas. Huvuddosen ska injiceras långsamt, 25-50 mg/minut eller i avdelade doser under kontinuerlig verbal kontakt med patienten och kontroller av hjärtfrekvens. Vid epidural injektion rekommenderas en testdos på 3-5 ml Marcain adrenalin. En oavsiktlig intravaskulär injektion kan t ex ge en tillfällig ökning av hjärtfrekvensen och en oavsiktlig intratekal injektion kan ge tecken på spinalblockad. Om toxiska symtom uppstår ska injektionen omedelbart avbrytas.

Nedanstående doser är riktlinjer och doseringen ska anpassas efter blockadens utbredning och patientens allmäntillstånd.

Vid *infiltrationsanestesi* ges Marcain 2,5 mg/ml 5-60 ml (12,5-150 mg bupivakainhydroklorid) alternativt Marcain 5 mg/ml 5-30 ml (25-150 mg bupivakainklorid).

Vid *interkostalblockad* ges Marcain 5 mg/ml 2-3 ml (10-15 mg bupivakainhydroklorid) per nerv upp till totalt 10 nerver.

Vid *större blockader* (till exempel epidural-, sakral- och plexus brachialisanestesi): Marcain 5 mg/ml 15-30 ml (75-150 mg bupivakainhydroklorid).

Vid *obstetrisk anestesi* (till exempel epiduralanestesi och kaudalanestesi för vaginalförlossning och vacuumexeres): Marcain 2,5 mg/ml 6-10 ml (15-25 mg bupivakainhydroklorid) .
Doserna är initialdoser, som vid behov kan upprepas varannan till var tredje timme.

Vid *epiduralblockad* (för kejsarsnitt): Marcain 5 mg/ml 15-30 ml (75-150 mg bupivakainhydroklorid).

Vid *kontinuerlig epiduralanestesi* i form av intermittenta bolusdoser ges initialt Marcain 2,5 mg/ml 20 ml (50 mg bupivakainhydroklorid) därefter Marcain 2,5 mg/ml 6-16 ml (15-40 mg bupivakainhydroklorid) var 4-6 timme beroende på önskat antal bedövade segment och patientens ålder.

Vid *kontinuerlig epidural infusion* (till exempel postoperativ smärtlindring):

	Koncentration	Volym	Dos
Lumbal epidural infusion: Bolus[1] Infusion	 2,5 mg/ml 2,5 mg/ml	 5-10 ml 5-7,5 ml/timme	 12,5-25 mg 12,5-18,75 mg[2]
Thorakal epidural infusion: Bolus[1] Infusion	 2,5 mg/ml 2,5 mg/ml	 5-10 ml 2,5-5 ml/timme	 12,5-25 mg 6,25-12,5 mg
Epidural infusion för vaginal förlossning: Bolus[1] Infusion	 2,5 mg/ml 2,5 mg/ml	 6-10 ml 2-5 ml/timme	 15-25 mg 5-12,5 mg

1) Om adekvat bolusdos *ej* givits närmast föregående timme.
2) Högsta rekommenderade dos per dygn bör inte överskridas (se nedan).

Hänsyn ska även tas till den dos som givits intraoperativt.

Vid kombination med en opioid kan dosen av bupivakain reduceras. Patienten ska observeras regelbundet under hela den tid infusion en pågår med avseende på blodtryck, hjärtfrekvens och eventuella toxiska symtom. Om tecken på toxisk påverkan observeras ska infusionen omedelbart avbrytas.

Högsta rekommenderade doser

Den högsta rekommenderade dosen vid ett och samma tillfälle beräknas efter värdet 2 mg/kg kroppsvikt och är för vuxna högst 150 mg inom en fyratimmarsperiod.

Marcain 2,5 mg/ml: 60 ml (150 mg bupivakainhydroklorid)
Marcain 5 mg/ml: 30 ml (150 mg bupivakainhydroklorid)
Maximalt rekommenderade dos under ett dygn är 400 mg.
Totaldosen måste korrigeras med hänsyn till patientens ålder, konstitution och övriga relevanta omständigheter.

Pediatriska patienter i åldern 1 till 12 år

Regional analgesi 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 pediatriska populationen. Individuella variationer förekommer. Hos barn med hög kroppsvikt är oftast en gradvis minskning av dosen nödvändig och bör baseras på den ideala kroppsvikten. Standardhandböcker bör konsulteras angående faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientbehov.

Den lägsta dos som krävs för adekvat anestesi bör användas.

Tabell 1. Dosrekommendationer för barn i åldern 1 till 12 år

	Konc. mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg	Tillslag min	Effekt-duration timmar
AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativ)					

	Konc. mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg	Tillslag min	Effekt-duration timmar
Kaudal epidural administrering	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbal epidural administrering	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Torakal epidural administrering[b)]	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Regional nervblockad (t.ex. mindre nervblockader och infiltration)	2,5		0,5-2,0		
	5,0		0,5-2,0		
Perifera nervblockader (t.ex. ilioinguinala/iliohypogastriska)	2,5		0,5-2,0	a)	
	5,0		0,5-2,0[a)]	a)	

a) Perifera nervblockaders tillslag och duration beror på typen av blockad och den administrerade dosen
b) Torakala epiduralblockader måste ges i stegvis ökande doser tills önskad anestesinivå uppnås

Hos barn bör dosen beräknas på viktbasis upp till 2 mg/kg.

För att undvika intravaskulär injektion, bör aspiration upprepas före och under administrering av huvuddosen. Denna bör injiceras långsamt i stegvis ökande doser, särskilt vid lumbal och torakal epidural administrering, medan patientens vitala funktioner observeras oavbrutet och noggrant.

Peritonsillär infiltration har genomförts hos barn över 2 års ålder med bupivakain 2,5 mg/ml i en dos på 7,5-12,5 mg per tonsill.

Ilioinguinala/iliohypogastriska blockader har genomförts hos barn i åldern 1 år eller 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 eller äldre har fått bupivakain 5 mg/ml i en dos på 1,25-2 mg/kg.

För penisblockader har bupivakain 5 mg/ml har använts i totala dos er på 0,2-0,5 ml/kg motsvarande 1-2,5 mg/kg.

Säkerhet och effekt för Marcain med och utan adrenalin för barn i åldern < 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.

Varningar och försiktighet

Regional- eller lokalanestetiska ingrepp, förutom de av mest trivial karaktär, ska alltid utföras i närhet till återupplivningsutrustning. Inför stora blockader bör en intravenös kanyl sättas innan det lokalanestetiska läkemedlet injiceras.

Rapporter har inkommit om hjärtstillestånd eller dödsfall vid användande av bupivakain vid epiduralanestesi eller perifer nervblockad. I vissa fall har återupplivning varit svår eller omöjlig trots adekvat behandling.

Omfattande perifera nervblockader kan medföra att stora volymer lokalanestetika administreras till rikt vaskulariserade områden, ofta i närheten av stora blodkärl. I dessa fall föreligger en ökad risk för intravaskulär injektion och/eller systemabsorption vilket kan leda till höga plasmakoncentrationer.
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.

Vissa regionalanestesitekniker kan vara förknippade med allvarliga biverkningar enligt följande:

- Epiduralanestesi kan orsaka kardiovaskulär depression, speciellt vid samtidig hypovolemi. Försiktighet ska därför iakttas hos patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion.

- Retrobulbära injektioner kan i sällsynta fall nå det kraniala subaraknoidalrummet och orsaka t ex tillfällig blindhet, kardiovaskulär kollaps, apné och konvulsioner. Dessa symtom måste behandlas genast.
- Retro- och peribulbära injektioner med lokalanestetika medför en viss risk för kvarstående okulär muskeldysfunktion. Huvudsakliga orsaker är traumatiska nervskador och/eller lokala toxiska effekter på muskler och/eller nerver av injicerat lokalanestetikum. Omfattningen av dessa vävnadsskador beror på traumats storlek, lokalanestetikans koncentration och hur länge vävnaden exponerats för lokalanestetika. Av denna anledning bör lägsta effektiva dos väljas. 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 hjärtrytm måste övervakas noga.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med AV-block II eller III eftersom lokalanestetika kan sänka myokardiets överledningsförmåga. Även äldre samt patienter med allvarlig leversjukdom, kraftigt sänkt njurfunktion, patienter i sent skede av graviditeten 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.

Leverdysfunktion, med reversibla ökningar av aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), alkaliskt fosfatas (ALP) och bilirubin har observerats i enstaka fall efter upprepade injektioner eller långvariga infusioner med bupivakain. 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 Biverkningar)

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

Efter marknadsföring har rapporter inkommit om kondrolys hos patienter som fått kontinuerlig intraartikulär infusion av lokalanestetika postoperativt. För majoriteten av de rapporterade fallen har det rört sig om kondrolys i axelleden. Ett kausalt samband har inte kunnat fastställas pga flera bidragande faktorer samt inkonsekvens i den vetenskapliga litteraturen gällande verkningsmekanismen. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för Marcain.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Marcain för barn i åldern < 1 år har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgänglig.

Användning av bupivakain för intraartikulär blockad hos barn i åldern 1 till 12 år har inte dokumenterats.

Användning av bupivakain för större nervblockad hos barn i åldern 1 till 12 år har inte dokumenterats.

Vid epiduralanestesi bör barn ges stegvis ökande doser i proportion till deras ålder och vikt, eftersom i synnerhet epiduralanestesi i torakal nivå kan resultera i svår hypotoni och nedsatt andningsfunktion.
Detta läkemedel innehåller 3,1 mg natrium per 1ml, motsvarande 0,2 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

Bupivakain ska användas med försiktighet tillsammans med andra lokalanestetika eller klass IB antiarytmika, då de systemtoxiska effekterna är additiva.
Specifika interaktionsstudier med bupivakain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas (se även Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet).

Graviditet

Vid paracervikal blockad ökar risken för reaktioner som bradykardi/takykardi hos fostret, varför dess hjärtfrekvens noggrant måste följas.
Se även se Farmakokinetik Farmakokinetiska uppgifter.

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), fall direkt orsakade av nålsticket (t.ex. nervskada) eller indirekt orsakade av nålsticket (t.ex epiduralabscess).
Neurologisk skada är en sällsynt men välkänd följdbiverkan till regional anestesi, särskild vid epidural- och spinalanestesi.

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

Organsystem	Frekvens	Symtom
Immunsystemet	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Parestesi, yrsel
	Mindre vanliga (≥1/1000, < 1/100)	Symtom på CNS-toxicitet, (konvulsioner, cirkumoral parestesi, domningskänsla i tungan, hyperakusi, synstörningar, medvetandeförlust, tr

Organsystem	Frekvens	Symtom
		emor, berusningskänsla, tin nitus, dysartri).
	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Neuropati, perifera nervskador, araknoidit, pares, paraplegi
Ögon	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Dubbelseende
Hjärtat	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Bradykardi
	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Hjärtstillestånd, hjärta rytmier
Blodkärl	Mycket vanliga (≥1/10)	Hypotension
	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Hypertension
Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Mycket vanliga (≥1/10)	Illamående
	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Kräkningar
Njurar och urinvägar	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Urinretention
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Nedsatt leverfunktion/ ökning av ASAT och ALAT*.

*Nedsatt leverfunktion med reversibla ökningar av ASAT, ALAT, alkaliskt fosfatas och bilirubin har observerats efter upprepade injektioner eller långvariga infusioner av bupivakain. Om tecken på nedsatt leverfunktion observeras under behandling med bupivakain bör läkemedlet sättas ut. (Se avsnitt Varningar och försiktighet)

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 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

Överdosering

Akut systemisk toxicitet:

Symtom:

Systemtoxiska reaktioner innefattar 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 även Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet).

CNS-symtom är liknande för alla lokalanestetika av amidtyp, medan symtom från hjärtat skiljer sig mer åt mellan olika läkemedel, både kvantitativt och kvalitativt.

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.

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och reaktioner av stigande allvarlighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis berusningskänsla, cirkumoral parestesi, domningar i tungan, hyperakusi, tinnitus och synstörningar. Svårighet att artikulera, muskelryckningar eller tremor är allvarligare och föregår generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte tolkas som ett neurotiskt beteende. Medvetslöshet och grand mal kramper kan följa på detta och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Syrebrist och hyperkapni uppstår snabbt med efterföljande kramper beroende på en ökad muskelaktivitet och otillräcklig ventilation. I allvarliga fall kan andningsstillestånd inträffa. Acidos förstärker de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtningen är beroende av lokalanestetikans metabolism och distribution bort från centrala nervsystemet. Detta går snabbt såvida inte mycket stora mängder läkemedel injicerats.

Kardiovaskulära effekter innebär i allmänhet en allvarligare situation och föregås vanligen av tecken på CNS-toxicitet, som dock kan maskeras av generell anestesi eller stark sedering med läkemedel som bensodiazepiner eller barbiturater. Blodtrycksfall, bradykardi, arytmi och även hjärtstillestånd kan inträffa som en följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika. Kardiovaskulära toxiska effekter är ofta relaterade till depression av hjärtats och myokardiets ledningssystem vilket leder till minskad minutvolym, hypotension, AV-block, bradykardi och ibland ventrikelarytmier inklusive ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer och hjärtstillestånd. Ofta föregås dessa tillstånd av tecken på allvarlig CNS-toxicitet, t ex i form av konvulsioner, men i sällsynta fall har hjärtstillestånd inträffat utan prodromala CNS-effekter. Efter en mycket snabb intravenös bolusinjektion kan en så hög blodkoncentration av bupivakain uppnås i koronarkärlen att cirkulationspåverkan uppträder enbart eller före effekter på CNS. Med denna mekanism kan då myokarddepression uppträda till och med som ett första symtom på intoxikation.

Då barn ofta får större blockader först efter en narkos inletts krävs extra uppmärksamhet på tidiga förgiftningstecken i denna grupp.

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 och CNS -symtom (kramper, CNS-depression) omedelbart behandlas med optimal syretillförsel/ventilationsstöd och administration av antikonvulsiva läkemedel.

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

Om cirkulationsstillestånd uppstår ska hjärt-och lungräddning genast påbörjas. Optimal syretillförsel, ventilation och cirkulationsstöd samt behandling av acidos är av avgörande betydelse.

Vid cirkulationsstillestånd kan förlängda återupplivningsåtgärder vara befogade.

Farmakodynamik

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

Den mest framträdande egenskapen hos bupivakain är den långa durationen och skillnaden i duration är relativt liten mellan bupivakain med och utan adrenalin. Bupivakain lämpar sig väl för

kontinuerlig epiduralblockad. Lägre koncentrationer ger mindre effekt på motor-nervfibrer samt kortare duration och kan vara lämpligt vid längre smärtlindring, t ex vid förlossning eller postoperativt.

Farmakokinetik

Absorptionshastigheten är beroende av dos, administreringsväg och genomblödningen vid injektionsstället. Interkostalblockad ger de högsta plasmakoncentrationerna (4 mg/l efter en dos på 400 mg) beroende på en snabb absorption, medan subkutana injektion er i buk ger de lägsta plasmakoncentrationerna. Hos barn ses en snabb absorption och hög plasma-koncentration vid kaudalblock (ca 1-1,5 mg/l efter en dos på 3 mg/kg).

Bupivakain absorberas fullständigt och bifasiskt från epiduralrummet med en halveringstid på cirka 7 minuter respektive 6 timmar. Den långsamma absorptionen är hastighetsbegränsande vid eliminationen av bupivakain, vilket förklarar varför halveringstiden vid elimination efter epidural administrering är längre än efter intravenös administrering.

Bupivakains distributionsvolym vid steady state är 73 liter, hepatiskt extraktionsgrad 0,40, totalt plasma clearance 0,58 l/min och halveringstiden vid elimination 2,7 timmar. Halveringstiden vid elimination hos nyfödda är upp till 8 timmar längre än hos en vuxen. Hos barn över 3 månader motsvarar halveringstiden den hos vuxna.

Farmakokinetiken hos barn liknar den hos vuxna.

Proteinbindningsgraden i plasma är 96% och sker i huvudsak till alfa-1-glykoprotein. Efter
en större operation kan halten av detta protein vara förhöjd och ge en högre total plasma-koncentration av bupivakain. Den obundna koncentrationen av bupivakain förblir dock densamma. Detta förklarar varför plasmakoncentrationer över toxisk nivå kan tolereras väl.

Bupivakain metaboliseras nästan helt i levern, framför allt genom aromatisk hydroxylering till 4-hydroxi-bupivakain och N-dealkylering till pipekolylxylidin, 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 bupivakain 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 beaktas i produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml Marcain injektionsvätska innehåller bupivakainhydroklorid 2,5 mg/ml respektive 5 mg/ml

Hjälpämne(n) med känd effekt:
Natrium 3,1 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

1 ml injektionsvätska (2,5 mg/ml, 5 mg/ml) innehåller:
Natriumklorid 8 mg, natriumhydroxid/saltsyra (till pH 4,0-6,5), vatten för injektionsvätskor till 1 ml.

Blandbarhet

Alkalinisering kan medföra utfällning eftersom bupivakain är svårlöslig vid pH över 6,5.

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 (µg/L) = $(A*10^{9} *(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = 0.0033 µg/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 = $10*10^{6}$
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
				48 h	39 mg/L	3

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
EC50 - Based on Immobilisation	*Daphnia magna*	Giant Water Flea	OECD 202		Note 1	
NOEC - Based on Immobilisation	*Daphnia magna*	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	4

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
			150 - 250 mg/L	
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

3 år
Lösning utan konserveringsmedel ska förbrukas genast efter det förpackningen brutits.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras vid högst 25ºC. Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion
Injektionsvätskan får inte förvaras så att den kan påverka metaller, t ex kanyler eller sprutor med metalldelar. Metalljoner kan då lösas ut, vilket kan medföra svullnad i injektionsområdet.

Egenskaper hos läkemedelsformen
Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning

Förpackningsinformation
Injektionsvätska, lösning 2,5 mg/ml (färglös, klar)
5 x 20 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF
Injektionsvätska, lösning 5 mg/ml (färglös, klar)
5 x 20 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF