

1. LEGEMIDLETS NAVN

Marcain spinal tung 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Marcain spinal tung injeksjonsvæske inneholder bupivakain hydroklorid 5 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne og barn (alle aldre): Spinalanestesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Spinal injeksjon bør bare utføres etter at subaraknoidalrommet er identifisert ved lumbal punksjon. Ingen legemidler bør injiseres før det kommer klar cerebrospinalvæske (CSF) fra sprøytespissen, evt før spinalvæske er påvist ved aspirasjon.

Manglende spinal anestesi er rapportert i 1-5 % av pasientene. En av årsakene til dette kan være ujevn fordeling av lokalanestetikum intratekalt, f.eks. opphopning i kaudal-enden av duralsekken, eller i en “lomme” avskåret fra resten av CSF. I slike tilfeller kan bedre spredning, og dermed bedre blokade, oppnås ved midlertidig å endre pasientens stilling. Hvis en tilleggsblokade er nødvendig, bør den settes på et annet nivå, og med redusert mengde lokalanestetika. Man bør kun gjøre ett ekstra forsøk.

Følgende doseringsanbefalinger er ment som en veiledning for bruk til en gjennomsnittlig voksen person. Spinal bruk av bupivakain i doser på over 20 mg er ikke rapportert.

Nyfødte, spedbarn og barn opptil 40 kg

Bruk av spinalanestesi til barn krever en grundig kjennskap til forskjellene mellom voksne og barn for å kunne administrere adekvate doser legemiddel. Et relativt høyt CSF-volum er funnet i spedbarn og nyfødte. De krever derfor relativt høyere doser per kg for å få samme nivå av blokade sammenliknet med voksne. I små barn er nervene mindre myelinert, noe som letter diffusjonen og man får dermed en hurtigere innsettende virkning av anestesen. Hypotensjonen man vanligvis ser etter spinal blokade hos voksne er uvanlig hos barn under 8 år. Marcain spinal tung 5 mg/ml kan brukes til barn. Følgende doser anbefales:

- Nyfødte opptil 5 kg: 0,40-0,50 mg/kg
- Barn 5-15 kg: 0,30-0,40 mg/kg

- Barn 15-40 kg: 0,25-0,30 mg/kg

Regionale anestesiprosedyrer hos barn bør utføres av kvalifiserte leger som har erfaring med slik teknikk i denne populasjonen.

Doseringen bør betraktes som retningslinjer for bruk til pediatriske pasienter. Individuelle variasjoner forekommer. Se vanlige lærebøker for faktorer som påvirker spesifikke blokadeteknikker og for individuelle pasientbehov. Laveste dose som er nødvendig for adekvat anestesi skal benyttes.

Den innsettende anestetiske effekten er langsommere enn for lidokain og varigheten er 60-120 minutter.

ANBEFALTE DOSERING AV MARCAIN SPINAL TUNG 5 MG/ML TIL VOKSNE

Dosene gitt i tabellen er de som antas å være nødvendige for å oppnå en tilfredsstillende blokada og bør ansees å være retningslinjer for bruk hos normale voksne personer. Vedrørende spredning og virketid, er det store individuelle variasjoner og det er umulig å være helt presis.

Øvre nivå av blokaden	Injeksjonssted	Pasientens stilling	Dose		Innsettende virkning	Varighet	Indikasjon
			ml	mg	(min)	(timer)	
L1	L3/4/5	Sittende	1,5-3	7,5-15	5-8	2-3	Kirurgiske inngrep i underekstremiteter, urologisk og perineal kirurgi. NB Pasienten bør legges horisontalt 2-3 minutter etter injeksjonen, eller om han/hun klager over svimmelhet.
T5	L2/3/4	Horisontal	3-4	15-20	5-8	1,5-2	Operasjoner i nedre bukhule (inkl. keisersnitt)

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor for lokalanestetika av amidtypen eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Patologiske tilstander i sentralnervesystemet, for eksempel meningitt, tumor, poliomyelitt og kranieblødning. Spinal stenose og aktiv sykdom (f. eks. spondylitis, tuberkulose, tumor) eller nylig traume (f. eks. fraktur) i ryggraden. Septikemi. Pernisiøs anemi med subakutt degenerering av ryggraden. Lokale infeksjoner på eller ved injeksjonsstedet. Spinalanestesi bør ikke gis til pasienter med koagulasjonsforstyrrelser eller med påfølgende antikoagulasjonsbehandling. Pasienter i hypovolemisk sjokk må først få startet antisjokkbehandling.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spinal anestesi bør bare utføres under veiledning av kliniker med nødvendig kompetanse og erfaring. Spinal anestesi bør bare gis i godt utstyrte lokaler hvor alt nødvendig utstyr og legemidler for overvåking og resuscitasjon er umiddelbart tilgjengelig. Anestesilegen må være umiddelbart tilgjengelig inntil operasjonen er utført, og bør også følge oppvåkningen til anestesen er over.

Intravenøstilgang skal være på plass før spinalanestesi starter.

Pasienter som behandles med anti-arrytmika, klasse III (f.eks. amiodaron) bør overvåkes nøye og man bør vurdere EKG monitorering, da effektene på hjertet kan være additive (se 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Intratekanestesi kan medføre hypotensjon og bradykardi. Risikoen for slike effekter kan reduseres f.eks. ved å injisere en vasopressor. Hypotensjon bør behandles raskt med sympatomimetikum intravenøst, gjentatt etter behov.

Hypotensjon er vanlig hos pasienter med hypovolemi, pga blødning eller dehydrering, samt hos pasienter med aortocaval okklusjon pga abdominal tumor eller forstørret livmor ved graviditet i sen fase.

Hypotensjon tolereres dårlig av pasienter med koronar- eller cerebrovaskulære sykdommer.

Spinalanestesi kan være vanskelig å beregne og veldig høye blokader er noen ganger forbundet med paralys av intercostalmusklene, og også diafragma, spesielt ved graviditet. I sjeldne tilfeller vil det være nødvendig med assistert eller kontrollert ventilasjon.

Kroniske neurologiske sykdommer som multiple sklerose, tidligere hemiplegi pga slag osv., anses ikke å bli ugunstig påvirket ved spinalanestesi, men forsiktighet skal utvises.

NB. Da spinal anestesi kan være ønskelig fremfor generell anestesi for noen høyrisikopasienter bør allmenntilstanden optimaliseres preoperativt såfremt tiden tillater det.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av bupivakain hos pasienter som allerede får legemidler som er strukturelt beslektet med lokalanestetika av amid-typen, f.eks. visse antiarrytmika, da de toksiske effektene er additive. Spesifikke interaksjonsstudier med bupivakain og anti-arrytmika klasse III (f.eks. amiodaron) er ikke utført, men forsiktighet bør utvises (se også pkt. 4.4).

Cimetidin minsker clearance av bupivakain med redusert dosebehov som mulig konsekvens.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lang klinisk erfaring indikerer liten risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet.

Bupivakain passerer lett placenta, slik at det oppstår likevekt mht. fritt, ubundet legemiddel. Siden graden av plasmaproteinbinding hos fosteret er mindre enn hos moren, blir konsentrasjonen høyere hos moren, mens de frie konsentrasjonene vil være de samme.

Amming

Bupivakain går i liten grad over i morsmelk. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Spinal anestesi i seg har liten effekt på mentalfunksjon og koordinering, men vil midlertidig svekke bevegelses- og konsentrasjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Generelt skyldes nesten alle bivirkninger sett ved spinalanestesi selve nerveblokaden, og ikke legemiddelet. Dette inkluderer hypotensjon, bradykardi og post-spinal hodepine.

Andre uønskede effekter man har sett i forbindelse med spinalanestesi er oppført både i tabell og med en nærmere beskrivelse i teksten under tabellen. Bivirkningene som er listet opp nedenfor er inndelt etter organklasser (SOC).

Organklasser	Frekvens	Symptomer
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\,000$)	Allergiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Post-spinal hodepine
	Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)	Parestesier, pareser, dysestesi
	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\,000$)	Høy eller total spinal blokkade (utilsiktet), paraplegi, lammelse, nevropati, araknoiditt
Hjertesykdommer	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Hypotensjon, bradykardi
	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\,000$)	Hjertestans
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\,000$)	Respirasjonsdepresjon
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Kvalme
	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Oppkast
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $1/100$)	Muskelsvakhet, ryggsmarter

Sykdommer i nyre og urinveier Vanlige($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Urinretensjon, urininkontinens

Høy eller total spinal blokkade er en sjelden, men alvorlig, bivirkning sett ved spinalanestesi. Dette fører til kardiovaskulær og respiratorisk depresjon. Kardiovaskulær depresjon kommer som følge av omfattende sympatisk blokkade som kan gi alvorlig hypotensjon og bradykardi, og også hjertestans. Respiratorisk depresjon skyldes blokkade av innervasjonen til respirasjonsmuskulaturen, inkludert diafragma. Neurologisk skade er sett i sjeldne tilfeller som en konsekvens av spinalanestesi. Dette kan ha mange årsaker som: Direkte skade på ryggmargen eller spinalnerver, fremre spinal arterie syndrom, irritasjonsreaksjon på injisert substans, injeksjon av ikke-steril løsning eller pga utvikling av plasskrevende lesjoner som hematom eller abscess i spinalkanalen. Ovennevnte kan føre til lokaliserte områder av parestesi eller anestesi, motorisk svekkelse, tap av sfinkter kontroll og paraplegi. I enkelte tilfeller er disse reaksjonene permanente. Neurologiske komplikasjoner av denne typen er rapportert for alle lokalanestetika brukt ved spinalanestesi.

Allergiske reaksjoner (i verste fall anafylaktisk sjokk) mot lokalanestetika av amidtypen er sjeldne.

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger hos barn tilsvarende de hos voksne, men hos barn kan tidlige tegn på toksisitet av lokalanestesi være vanskelig å oppdage i tilfeller der blokkade er gitt under sedering eller generell anestesi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt systemisk toksisitet

Som alle andre lokalanestetika kan bupivakain ha en akutt toksisk effekt på sentralnervesystemet og det kardiovaskulære system ved bruk av høye doser. Dette er spesielt tilfelle av intravaskulær injeksjon eller injeksjon til høyvaskulære områder. Dosen som kreves for spinalanestesi er imidlertid så liten (20 % eller mindre enn det som kreves ved epiduralanestesi) at akutt systemisk toksisitet er svært lite sannsynlig. Slike tilfeller er heller ikke rapportert.

Behandling av akutt systemisk toksisitet

Om tegn på akutt systemisk toksisitet eller total spinalblokkade oppstår, skal injeksjon av lokalanestetika stoppes umiddelbart og kardiovaskulære og neurologiske symptomer (kramper, CNS-depresjon) må tilstrekkelig behandles. Utstyr og legemidler til behandling bør være umiddelbart tilgjengelig.

Om sirkulasjonssvikt oppstår, bør umiddelbar hjerte-lunge opplivning iverksettes. Sørg for optimal oksygenering, ventilering og sirkulasjon. Det er også vitalt å behandle eventuell acidose.

Ved tydelig kardiovaskulær depresjon bør 5-10 mg efedrin gis intravenøst. Denne dosen bør gjentas om nødvendig etter 2-3 minutter. Barn bør gis efedrin doser i henhold til alder og vekt.

Om det oppstår kramper pga systemisk toksisitet, behandles dette ved å opprettholde oksygeneringen, stoppe krampene og sørge for god sirkulasjon. Oksygen bør gis og assistert ventilasjon om nødvendig (maske og bag eller trakeal intubasjon) Krampestillende i.v. bør gis om ikke krampene stopper spontant innen 15-20 sekunder. Tiopental 1-3 mg/kg i.v. vil stoppe krampene raskt. Alternativt kan diazepam 0,1 mg/kg intravenøst benyttes, selv om effekten kommer senere.

Vedvarende kramper kan gå ut over pasientens ventilasjon og oksygenering. I så tilfelle vil injeksjon av en muskelrelaksantia (f.eks. suksametonium 1 mg/kg) raskt kunne stoppe krampene slik at ventilasjon og oksygenering kommer under control. Behandlingen krever trakeal intubasjon og kunstig ventilasjon og bør kun brukes av personale som er kjent med disse teknikkene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bupivakain er et lokalanestetikum av amidtypen. Tilpasset spinalanestesi ved tilsetning av dekstrose. ATC-kode: N01B B01

Virkningsmekanisme

Reversibel hindring av nerveimpulsenes transmisjon.

Farmakoterapeutisk effekt

Gitt som spinalanestesi har Marcain spinal tung en rask innsettende virkning og en medium til lang virkningstid. Virkningstiden er doseavhengig.

Marcain spinal tung er hyperbar og spredningen initielt i subarachnoidalrommet er vesentlig påvirket av gravitasjonen. Den spres i tillegg cephalad i større grad enn isobare løsninger, selv ved horisontal stilling med minimal gravitasjonpåvirkning. Pga større intratekal distribusjon og dermed lavere gjennomsnittskonsentrasjon er virkningstiden av anestesen kortere enn ved isobare løsninger.

Analgetisk effekt i nedre torakale, samt lumbale segment; 2-3 timer. Den motoriske blokaden i underekstremitetene er av middels grad. Effekten på sirkulasjonen er som for andre spinalanestesioppløsninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Spesifikk vekt er 1,026 ved 20 °C.

Bupivakain har en pKa på 8,2 ved 25 °C og en fordelingskoeffisient n-oktanol/fosfatbuffer på 346 (ved 25°C, pH 7,4). Metabolittene har en farmakologisk aktivitet som er mindre enn bupivakain.

Absorpsjonen fra subarachnoidalrommet er relativt liten. Dette, sammen med de små dosene som kreves for spinalanestesi begrenser maksimal plasmakonsentrasjon, som er ca. 0,4 µg/ml pr 100 mg injisert. Det vil si at anbefalt maksimaldose (20 mg) gir plasmanivåer på mindre enn 0,1 µg/ml.

Etter i.v. injeksjon har bupivakain en total plasma-clearance på 0,58 l/min, et fordelingsvolum ved steady state på 73 l, en halveringstid på 2,7 timer og hepatisk ekstraksjonskvotient på 0,4 etter i.v. administrasjon. Bupivakain er hovedsaklig bundet til alpha-1-syre glykoprotein i plasma, med en plasmabinding på 96 %. Bupivakain-clearance skyldes nesten utelukket levermetabolisme og påvirkes mer av intrinsic leverenzym-funksjon enn av hepatisk blodstrøm.

Bupivakain blir i stor grad metabolisert i lever, hovedsaklig via P450 3A4, ved aromatisk hydroksylering til 4-hydroksi-bupivakain og N-dealkylering til PPX. Ca. 1 % av bupivakain skilles uforandret ut i urinen i løpet av 24 timer, og ca 5 % skilles ut som PPX. Plasmakonsentrasjonen av PPX og 4-hydroksybupivakain under og etter kontinuerlig administrering av bupivakain er lav, sammenlignet med modersubstansen.

Farmakokinetikken hos barn er tilsvarende den for voksne

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter. Gentoksiske effekter er ikke observert.

6. FARMASØYTISKE DATA

6.1 Hjelpesoffer

Glukosemonohydrat, natriumhydroksid/saltsyre (til pH 4,0-6,0), vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Det anbefales ikke tilsetninger til oppløsninger for spinalt bruk.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse glassampuller, 5 x 4 ml, sterilpakket.

Plastampuller, polypropylen, 5 x 4 ml, sterilpakket.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Da oppløsningen ikke inneholder konserveringsmiddel, bør preparatet brukes umiddelbart etter at ampullen er åpnet. Eventuelt restinnhold kasseres.

Siden preparatet inneholder glukose kan man få karamelisering ved autoklaving. Marcain spinal tung bør derfor ikke resteriliseres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE (MT)

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

8. MT-NUMMER

7043

9. MT-DATO FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

1985-10-07/2011-12-13

10. OPPDATERINGSDATO

02.01.2023