

1. LEGEMIDLETS NAVN

Marcain spinal 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoffer med kjent effekt: Natrium 3,1 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 etter lumbal punksjon. Ingen legemidler bør injiseres før det kommer klar cerebrospinalvæske (CSF) fra sprøytespissen, evt før spinalvæske er påvist ved aspirasjon.

Manglende spinalanestesi er rapportert i 1-5 % av pasientene. En mulig årsak er injeksjon inn i epiarachnoida-subdural rommet. En annen årsak 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.

Tabellen gir veiledning for 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 myelinisert, og man får dermed en hurtigere innsettende virkning av anestesien. Hypotensjonen man vanligvis ser etter spinal blokade hos voksne er mindre vanlig hos barn under 8 år. Marcain spinal 0,5 % 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

Anslagstiden er litt lenger enn for lidokain og varigheten er 60-120 minutter.

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.

ANBEFALTE DOSERING AV MARCAIN SPINAL 5 MG/ML TIL VOKSNE

Dosene gitt i tabellen er de som antas å være nødvendige for å oppnå en tilfredsstillende blokade og anbefales til friske, voksne personer. Det er store individuelle variasjoner i utbredelse og varighet. De angitte verdiene representerer gjennomsnitt.

Spinal bruk Øvre nivå av anestesi:	Konsentrasjon		Injeksjons- sted	Pasientens stilling	Dose		Innsettende virkning	Varighet	Indikasjon
	mg/ml	%			ml	mg			
L1	5,0	0,5	L 3/4/5	Horisontal	2- 3	10- 15	5-8	2-3	Underekstremiteter, urologisk og perineal kirurgi
T10	5,0	0,5	L 2/3/4	Horisontal	3- 4	15- 20	5-8	3-4	Hofte, kirurgi i nedre bukhule

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for virkestoffet og for lokalanestetika av amidtypen eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet 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. Pernisjøs anemi med subakutt degenerering av ryggmargen. Lokale infeksjoner på eller ved injeksjonsstedet. Spinalanestesi bør vanligvis ikke gis til pasienter med koagulasjonsforstyrrelser eller med pågående antikoagulasjonsbehandling. Pasienter med hypovolemisk sjokk må først få startet antisjokkbehandling.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spinalanestesi bør bare utføres under veiledning av kliniker med nødvendig kompetanse og erfaring. Spinalanestesi bør bare gis når 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 spinalanestesi er gått ut.

Intravenøs tilgang skal være på plass før spinalanestesi starter.

Pasienter som behandles med anti-arrytmika, klasse III (f.eks. amidarone) 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).

Intratekalanestesi 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 en vesentlig risiko hos pasienter med hypovolemi, pga blødning eller dehydrering, samt hos pasienter med aortocaval okklusjon pga abdominal tumor eller stor gravid livmor. Hypotensjon tolereres dårlig av pasienter med koronar- eller cerebrovaskulære sykdommer.

Utbredelsen av en spinalanestesi kan være vanskelig å beregne, og høye blokader kan noen ganger gi paralysen av intercostalmusklene og diafragma, spesielt ved graviditet. I slike tilfeller vil det være nødvendig med assistert eller kontrollert ventilasjon.

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

NB. Da spinalanestesi kan være ønskelig fremfor generell anestesi for noen høy-risiko pasienter, bør allmenntilstanden optimaliseres preoperativt såfremt tiden tillater det.

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. amidarone) er ikke utført, men forsiktighet bør utvises (se også 4.4).

Cimetidin minsker clearance av bupivakain med redusert dosebehov som mulig konsekvens ved epidural anestesi og store perifere blokader. Dette er ikke et problem ved spinalanestesi.

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

Legemiddelet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Spinalanestesi i seg har liten effekt på mentale funksjoner og koordinering av muskler som ikke er bedøvet, 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
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 blokade (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 blokade er en sjelden, men alvorlig bivirkning ved spinalanestesi. Dette fører til kardiovaskulær og respiratorisk depresjon. Kardiovaskulær depresjon kommer som følge av omfattende sympatisk blokade som kan gi alvorlig hypotensjon og bradykardi, og også hjertestans. Svekkelse av åndedrett skyldes blokade 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 nålestikk 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 hematoma 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 slike reaksjoner 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 tilsvarer de hos voksne, men hos barn kan tidlige tegn på toksisitet av lokalanestesi være vanskelig å oppdage i tilfeller der blokade 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 andre lokalanestetika kan bupivakain ha en akutt toksisk effekt på sentralnervesystemet og det kardiovaskulære system ved bruk av høye doser. Dette er spesielt tilfelle ved 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, ATC-kode: N01B B01.

Virkningsmekanisme:

Reversibel blokkering av nerveimpulsenes transmisjon.

Farmakoterapeutisk effekt:

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

Marcain spinal 5 mg/ml er svakt hyperbar (i forhold til cerebrospinalvæske), ved 20 °C , og svakt hypobar ved 37°C. I praktisk bruk kan en regne den som isobar da spredningen kun i liten grad påvirkes av gravitasjonen.

Analgetisk effekt i nedre torakale, samt lumbale segment i 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 1,004 ved 20°C.

Bupivakain har en pKa på 8,2 ved 25°C og en fordelingskoeffisient, n-octanol/phosphate buffer på 346 (ved 25°C, pH 7,4). Metabolittene har en farmakologisk aktivitet som er mindre enn bupivakain. olje/vann, på 27,5.

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 avhenger 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-hydroxybupivakain under og etter kontinuerlig administrering av bupivakain er lav, sammenlignet med modersubstansen.

Farmakokinetikk hos barn er tilsvarende som hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE DATA

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid, natriumhydroksid/saltsyre til pH 4,0-6,5, 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 i polypropylen, 5 x 4 ml, sterilpakket. Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE (MT)

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

8. MT-NUMMER

01-3828

9. MT-DATO FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

1972-10-04/2011-12-13

10. OPPDATERINGSDATO

02.01.2023