

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apiyaq 2,5 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

Apiyaq 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Apiyaq 2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller bupivakainhydroklorid (monohydrat) motsvarande 2,5 mg bupivakainhydroklorid och adrenalintartrat motsvarande 5 mikrog adrenalin.

Varje 10 ml ampull innehåller bupivakainhydroklorid (monohydrat) motsvarande 25 mg bupivakainhydroklorid och adrenalintartrat motsvarande 50 mikrog adrenalin.

Apiyaq 5 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller bupivakainhydroklorid (monohydrat) motsvarande 5 mg bupivakainhydroklorid och adrenalintartrat motsvarande 5 mikrog adrenalin.

Varje 10 ml ampull innehåller bupivakainhydroklorid (monohydrat) motsvarande 50 mg bupivakainhydroklorid och adrenalintartrat motsvarande 50 mikrog adrenalin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 10 ml ampull innehåller 32,8 mg natrium och 5,5 mg natriummetabisulfit.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Färglös, klar, isotonisk lösning utan synliga partiklar med ett pH-värde på 4,5 och en densitet på 1,005 g/ml.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Apiyaq 2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

Vuxna och barn > 12 år: Kirurgisk anestesi

Vuxna och barn > 1 år: Akut smärtlindring

Apiyaq 5 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

Vuxna och barn > 12 år: Kirurgisk anestesi och akut smärtlindring

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

FÅR EJ INJICERAS INTRAVASKULÄRT

Apiyaq får endast användas av, eller under överinseende av, läkare med erfarenhet av regionalbedövning. Relevant utrustning för övervakning och återupplivning måste finnas tillgänglig.

Onödigt höga doser av lokalbedövningsmedel ska undvikas. I allmänhet krävs högre koncentrationer av läkemedlet för att uppnå fullständig blockad av alla nervfibrer i stora nerver. I små nerver, eller i fall då en mindre intensiv blockad krävs, är lägre koncentrationer indicerade. Mängden läkemedel som används kan påverka i vilken utsträckning anestesin sprids.

Tillsatsen av adrenalin gör att blockaden förlängs med 50-100 %. Denna effekt är mest uppenbar hos barn. Mycket höga doser ska användas vid kaudal blockad. Se tabell.

Tabellerna nedan innehåller riktlinjer för dosering vid de vanligaste tillämpningarna. Klinisk erfarenhet och kunskap om patientens fysiska tillstånd är mycket viktiga faktorer vid beräkningen av den nödvändiga dosen. Vid användning av en långvarig blockad, antingen genom kontinuerlig infusion eller genom upprepad bolusdosering, ska risken för att nå toxisk plasmakoncentration och lokal nervskada beaktas.

Den högsta rekommenderade engångsdosen är 2 mg/kg, med ett maximum på 150 mg inom en fyratimmarsperiod. Den högsta tillåtna dosen under en 24-timmarsperiod är 400 mg. Den totala dosen måste justeras nedåt med beaktande av patientens ålder, kroppsbyggnad och andra relevanta omständigheter.

Rekommenderade doser av bupivakain för vuxna och ungdomar från 12 år och uppåt

De doser som anges i följande tabell anses nödvändiga för att uppnå en lämplig blockad och ska användas som riktlinjer för de flesta vuxna och ungdomar från 12 års ålder. I allmänhet är doserna av lokalbedövningsmedel som innehåller adrenalin desamma som för lösningar som inte innehåller adrenalin. När det gäller tillslag och effektduration förekommer individuella variationer, och det är omöjligt att tillhandahålla exakta uppgifter. När det gäller andra lokoregionala anestesitekniker ska lämpliga läroböcker konsulteras.

Anmärkning. Förekomsten av adrenalin i lösningar med stor volym innebär en risk för systemiska effekter. Bupivakain med adrenalin ska inte användas som epiduralbedövning under förlossning (förutom om det används som testdos), eftersom fördelarna med att tillsätta adrenalin inte har visat sig uppväga riskerna.

Blockadtyp	Konc.	Dos		Tillslag (min)	Effekt- duration (tim)	Indikation	Notering
	mg/ml	ml	mg				
Lokal infiltration	2,5 5	≤ 60 ≤ 30	≤ 150 ≤ 150	1 - 3 1 - 3	> 3 - 4 > 4 - 8	Kirurgiska ingrepp och postoperativ analgesi	
Interpleural	2,5 5	20 - 30 20	50 - 75 100	10 - 20 10 - 20	3 - 4 4 - 8	Postoperativ analgesi	
Intraartikulär blockad ¹⁾	2,5	≤ 40	≤ 100	5 - 10	2 - 4 timmar efter ledspolning	Artroskopi och kirurgiska ingrepp	
Lumbal epidural ²⁾	2,5	6 - 15	15 - 37,5	2 - 5	1 - 2	Postoperativ smärtlindring	Dosen inkluderar testdosen
	5	15 - 30	75 - 150	15-30	2-3	Kirurgiska ingrepp	Dosen inkluderar testdosen
	5	15-30	75-150	15-30	2-6	Kejsarsnitt	

Blockadtyp	Konc.	Dos		Tillslag (min)	Effekt- duration (tim)	Indikation	Feedback
	mg/ml	ml	mg				
Lumbal epidural - kontinuerlig infusion ²⁾	2,5	5 - 7,5/tim	12,5- 18,75/tim	-	-	Postoperativ smärta	Analgesi kräver en initial bolusdos på 2,5 eller 5,0 mg/ml bupivakain. Total dos ≤ 400 mg/24 tim
Torakal epidural	2,5	5 - 15	12,5 - 37,5	10 - 15	1,5 - 2	Kirurgiska ingrepp	Dosen inkluderar testdosen
	5	5 - 10	25 - 50	10 - 15	2 - 3		Dosen inkluderar testdosen
Torakal epidural - kontinuerlig infusion	2,5	4 - 7,5/tim	10 - 18,75/tim	-	-	Postoperativ smärta efter operationer i bröstkorgen och övre delen av buken	Analgesi kräver en initial bolusdos på 2,5 eller 5,0 mg/ml bupivakain. Total dos ≤ 400 mg/24 tim
Kaudal epidural	2,5	20 - 30	50 - 75	20 - 30	1 - 2	Smärtlindring och diagnostiska ändamål	Dosen inkluderar testdosen
	5	20 - 30	100 - 150	15 - 30	2 - 3	Kirurgiska ingrepp och postoperativ smärtlindring	Dosen inkluderar testdosen
<i>Retrobulbär</i>	5	2 - 4	10 - 20	5	4 - 8	Ögonoperation	Se avsnitt 4.4
<i>Peribulbär</i>	5	6 - 10	30 - 50	10	4 - 8		
Interkostal (vid nerven)	5	2 - 3	10 - 15	3 - 5	4 - 8	Smärtlindring vid kirurgi, postoperativt och posttraumatiskt	
Plexus brachialis: axillär, supraklavikulär, interskalen och perivaskulär subklavikulär	5	30 - 40	150 - 200	15 - 30	4 - 8	Kirurgiska ingrepp	
	5	20 - 30	100 - 150	15 - 30	4 - 8		
Ischias	5	10 - 20	50 - 100	15 - 30	4 - 8	Kirurgiska ingrepp	
3-i-1 (femoral, obturator och lateral kutan)	5	20 - 30	100 - 150	15 - 30	4 - 8	Kirurgiska ingrepp	

1) Efter klinisk användning har det rapporterats att kondrolys uppstår hos patienter som har fått postoperativ intraartikulär kontinuerlig infusion av lokalbedövningsmedel. Apiyaq är inte godkänt för denna indikation (se även avsnitt 4.4).

- 2) Bupivakain med adrenalin ska inte användas som epiduralbedövning under förlossning (förutom om det används som testdos), eftersom fördelarna med att tillsätta adrenalin inte har visat sig uppväga riskerna.

Barn från 1 till 12 år

Säkerhet och effekt för Apiyaq injektionsvätska, lösning, **5 mg/ml + 5 mikrog/ml** för barn under 12-år är inte fastställd. Endast begränsade data finns tillgängliga. En lägre styrka kan vara mer lämplig för administrering till barn i åldern 1-12 år.

Regionalbedövning hos barn ska utföras av behöriga läkare som är väl förtrogna med denna patientgrupp och tekniken.

Doserna i tabellen nedan ska betraktas som riktlinjer för användning hos barn. Individuella variationer förekommer. Dosen ska beräknas utifrån ålder och vikt, upp till 2 mg/kg. För barn med hög kroppsvikt ska dosen minskas gradvis utifrån idealvikten. Standardläroböcker ska konsulteras för faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och för individuella patientbehov. Den lägsta dos som krävs för adekvat smärtlindring ska användas.

Effektdurationen kan vara förlängd med lösningar som innehåller adrenalin.

Observera att risken för systemiska effekter av adrenalin vid stora volymer av adrenalinhaltiga lösningar ska beaktas.

Rekommenderade doser av bupivakain för barn från 1 till 12 år

Blockadtyp	Konc.	Dos		Tillslag	Effekt-duration	Indikation	Notering
	mg/ml	ml	mg	(min)	(tim)		
Kaudal epidural	2,5	0,6 – 0,8/kg	1,5 – 2/kg	20 – 30	> 2 - 6	Akut smärtlindring	Vid beräkningen av doseringen ska ålder och vikt beaktas
Lumbosakral	2,5	0,6 – 0,8/kg	1,5 – 2/kg	20 – 30	> 2 - 6		
Torakolumbal	2,5	0,6 – 0,8/kg	1,5 – 2/kg	20 – 30	> 2 - 6		

För att undvika intravaskulär injektion ska aspiration upprepas före och under administrering av huvuddosen. Den ska injiceras långsamt i stegvisa doser, särskilt vid lumbal och torakal epidural administrering, samtidigt som patientens vitala funktioner övervakas noggrant. Torakal epiduralblockad måste ges i stegvisa doser tills önskad anestesi nivå uppnås.

Säkerhet och effekt för bupivakain med och utan adrenalin för barn under 1 år har inte fastställts. Endast begränsade data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt för intermittent epidural bolusinjektion eller kontinuerlig infusion har inte fastställts. Endast begränsad data finns tillgänglig.

Administreringssätt

Administreringsvägar: infiltration, subkutan, intramuskulär, epidural, intraartikulär, perineural och periosteal injektion.

För att förhindra akuta toxicitetsreaktioner måste försiktighetsåtgärder vidtas och intravaskulär injektion undvikas. Aspiration rekommenderas före och under administrering. Vid administrering av höga doser, t.ex. vid epiduralblockad, är det önskvärt att ge en testdos på 3-5 ml bupivakain med adrenalin. En oavsiktlig intravaskulär injektion kan upptäckas genom en tillfällig ökning av pulsen.

Den maximala dosen ska administreras mycket långsamt, med en hastighet av 25-50 mg/min, eller i stegvisa dosökningar, samtidigt som man upprätthåller ständig verbal kontakt med patienten. Om symtom på toxicitet uppträder ska administreringen omedelbart avbrytas.

För att förlänga blockaden kan lokalbedövning injiceras eller infunderas genom en inlagd kateter. Denna teknik är vanlig vid epiduralbedövning och kan även användas vid bedövning av plexus brachialis och interpleural analgesi.

Vid lokal infiltration kan effektdurationen förlängas genom tillsats av adrenalin.

4.3 Kontraindikationer

Bupivakainlösningar är kontraindicerade hos patienter med överkänslighet mot bupivakainhydroklorid eller andra lokalbedövningsmedel av amidtyp (såsom artikain, mepivakain, lidokain, prilokain etc.), mot adrenalin eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Bupivakainlösningar är kontraindicerade vid intravenös regionalbedövning (Biers blockad), eftersom oavsiktlig passage av bupivakain till den systemiska cirkulationen kan leda till akut toxicitet med systemiska reaktioner.

Lösningar av bupivakainhydroklorid med adrenalin får inte användas i områden av kroppen som försörjs av ändartärer (t.ex. penisblockad, Oberstblockad), eftersom det kan orsaka ischemisk vävnadsnekros.

Adrenalin är kontraindicerat hos patienter med allvarlig hjärtsjukdom.

Epiduralbedövning har, oavsett vilket lokalbedövningsmedel som används, sina egna kontraindikationer, bland annat:

- Aktiv sjukdom i centrala nervsystemet, såsom meningit, poliomyelit, intrakraniell blödning, kombinerad subakut ryggmärgsdegeneration på grund av pernicios anemi samt tumörer i hjärnan och ryggmärgen.
- Tuberkulos i ryggraden.
- Pyogen infektion i huden vid punktionsstället eller i närheten av detta.
- Kardiogen eller hypovolemisk chock.
- Koagulationsrubbningar eller pågående behandling med antikoagulantia.
- Sepsis.

4.4 Varningar och försiktighet

Fall har rapporterats där hjärtstillestånd eller dödsfall har inträffat under användning av bupivakain vid epiduralbedövning eller perifer nervblockad. I vissa fall har återhämtning varit svår eller omöjlig trots korrekt förberedelse och hantering.

Regionala eller lokala anestesiprocedurer, med undantag av sådana av trivial karaktär, ska alltid utföras av välutbildad personal och i utrymmen med omedelbar tillgång till återupplivningsutrustning och läkemedel. Vid större blockader måste en intravaskulär kateter i förväg läggas in i injektionsstället för lokalbedövningen. Läkare ska ha adekvat utbildning för den procedur som ska utföras och vara väl förtrogna med diagnos och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet och andra komplikationer. (Se avsnitt 4.9 Överdoserings)

Vissa **ingrepp som utförs i lokalbedövning** kan vara förknippade med allvarliga biverkningar, oavsett vilken lokalbedövning som används, till exempel:

- Central nervblockad kan leda till kardiovaskulär depression, särskilt vid hypovolemi. Epiduralbedövning ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion.
- Större perifera nervblockader kan innebära administrering av betydande volymer i starkt vaskulariserade områden, vanligtvis nära större kärl, vilket ökar risken för intravaskulär

injektion och/eller systemisk absorption och kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer.

- Retrobulbär administrering kan ibland nå subaraknoidalrummet, vilket kan leda till tillfällig blindhet, kardiovaskulär kollaps, apné, kramper etc. Detta måste snabbt diagnostiseras och behandlas.
- Retro- och peribulbär injektion av lokalbedövningsmedel medför en liten risk för permanent ögonmuskeldysfunktion, som kan orsakas av trauma och/eller lokal toxicitet i musklerna och/eller nerverna. Svårighetsgraden av dessa vävnadsreaktioner är relaterad till graden av trauma, koncentrationen av lokalbedövningsmedel och den tid som vävnaden utsätts för lokalbedövningsmedlet. Av denna anledning, och för alla lokalbedövningsmedel, ska den lägsta effektiva koncentrationen och dosen användas. Vasokonstriktorer och andra tillsatser kan förvärra vävnadsreaktioner och ska endast användas när det är lämpligt.
- Injektioner i huvud- och halsregionen kan oavsiktligt hamna i en artär, vilket kan orsaka allvarliga symtom även vid låga doser.
- Paracervikal blockad kan ibland orsaka bradykardi/takykardi hos fostret, och noggrann övervakning av fostrets hjärtfrekvens krävs.

För att minska potentiellt farliga biverkningar måste särskild uppmärksamhet ägnas vissa patienter:

- Försiktighet ska iakttas hos patienter med andra- eller tredje gradens AV-block, eftersom lokalbedövningsmedel kan minska myokardiell retledning. Äldre patienter, liksom patienter med svår leversjukdom, kraftigt nedsatt njurfunktion, graviditet i slutskedet eller allmänt nedsatt hälsotillstånd, kräver också särskild uppmärksamhet.
- Patienter som behandlas med antiarytmika av klass III (t.ex. amiodaron) ska övervakas noggrant, och EKG-övervakning ska övervägas, eftersom de hjärtpåverkande effekterna av bupivakain och antiarytmika av klass III kan vara additiva (se även avsnitt 4.5).
- Patienter med långt framskriden leversjukdom eller gravt nedsatt njurfunktion.
- Äldre patienter och försvagade patienter, hos vilka systemisk toxicitet är mer sannolik. Dessutom kan upprepade doser orsaka ackumulering av läkemedlet eller dess metaboliter eller långsam metabolism. Därför ska lägre doser användas.

Viktig anmärkning: Regional anestesi rekommenderas för dessa patienter. Innan allmän anestesi ges ska försök att förbättra patientens tillstånd göras innan större nervblockader utförs.

- *Pediatrisk population*

Bupivakain ska användas med försiktighet hos barn i åldern 1 till 12 år, eftersom de har en ökad risk för systemisk toxicitet.

Säkerhet och effekt för bupivakain för barn under 1 år har inte fastställts. Endast begränsade data finns tillgängliga.

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 epiduralbedövning ska barn ges stegvisa doser som är anpassade efter deras ålder och vikt, eftersom särskilt epiduralbedövning på torakal nivå kan leda till svår hypotoni och andningssvikt.

Förlossning och graviditet

Epidural, subaraknoidal, paracervikal eller pudendal administrering kan förändra livmoderns

sammandragningsförmåga och/eller utstöttningsförmåga, och till och med öka behovet av förlossningstång.

Epiduralbedövning kan orsaka hypotoni och bradykardi. Denna risk kan minskas, t.ex. genom att injicera en vasopressor. Hypotoni ska behandlas omedelbart med ett intravenöst sympatomimetikum, och upprepas vid behov.

När bupivakain administreras som en intraartikulär injektion ska försiktighet iakttagas om det finns misstanke om ett nyligen inträffat större intraartikulärt trauma eller om omfattande skadade ytor har skapats i leden vid det kirurgiska ingreppet, eftersom detta kan påskynda absorptionen och leda till högre plasmakoncentrationer.

Efter marknadsintroduktionen har kondrolys rapporterats hos patienter som har fått postoperativ intraartikulär kontinuerlig infusion av lokalbedövningsmedel. De flesta rapporterade fall av kondrolys har drabbat axelleden. På grund av flera bidragande faktorer och inkonsekvenser i den vetenskapliga litteraturen om verkningsmekanismen har något orsakssamband inte fastställts. Intraartikulär kontinuerlig infusion är inte en godkänd indikation för Apiyaq (se även avsnitt 4.2 Dosering).

Adrenalinlösningar ska användas med försiktighet hos patienter med svår eller obehandlad hypertoni, dåligt kontrollerad tyreotoxikos, ischemisk hjärtstörning, hjärtblock, cerebrovaskulär insufficiens, avancerad diabetes och andra patologiska tillstånd som kan förvärras av adrenalin. Dessa lösningar ska användas med försiktighet och i begränsade mängder i distala arteriella områden, såsom fingrarna, eller områden med nedsatt blodflöde. (Se även avsnitt 4.5 Interaktioner.)

- *Nedsatt leverfunktion*

Leverdysfunktion, med reversibla ökningar av alaninaminotransferas (ALAT), alkaliska fosfater (ALP) och bilirubin, har observerats efter upprepade injektioner eller långvariga infusioner av bupivakain. Ett samband mellan användning av bupivakain och utveckling av läkemedelsinducerad leverskada har rapporterats i ett fåtal litteraturrapporter, särskilt vid långvarig användning. Även om patofysiologin bakom denna reaktion fortfarande är oklar, har omedelbar utsättning av bupivakain visat sig ge snabb klinisk förbättring. Om tecken på leverdysfunktion observeras under administrering av bupivakain ska läkemedlet sättas ut.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller natriummetabisulfit, vilket i sällsynta fall kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

Detta läkemedel innehåller 33,08 mg natrium per 10 ml ampull, motsvarande 1,65 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga särskilda interaktionsstudier med bupivakain och antiarytmiska läkemedel av klass III (t.ex. amiodaron) har genomförts, men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Amidliknande lokalbedövningsmedel

Bupivakain ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med läkemedel som strukturellt liknar amidliknande lokalbedövningsmedel, eftersom ökade toxiska effekter kan uppstå.

Samtidig administrering av bupivakain och vasokonstriktorer förlänger effekten och minskar plasmakoncentrationen av lokalbedövningsmedlet.

Cimetidin minskar clearance av bupivakain och kan kräva en dosreduktion.

Interaktioner relaterade till adrenalinkomponenten

Lösningar som innehåller adrenalin ska undvikas eller användas med försiktighet hos patienter som

behandlas med tricykliska antidepressiva, eftersom långvarig och svår hypertoni kan uppstå. Dessutom kan användning av adrenalinlösningar och oxytokiska läkemedel såsom ergotaminer orsaka svår och ihållande hypertoni, stroke och hjärtinfarkt. Fenotiaziner och butyrofenoner kan minska eller upphäva adrenalinets blodtryckshöjande effekt.

Lösningar som innehåller adrenalin ska användas med försiktighet hos patienter som genomgår allmän anestesi genom inhalation av medel såsom halotan, på grund av risken för allvarliga hjärtarytmier.

Icke-kardioselektiva betablockerare såsom propranolol ökar den adrenalinhämmande effekten, vilket kan leda till svår hypertoni och bradykardi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vid paracervikal blockad ökar risken för reaktioner, såsom bradykardi/takykardi, hos fostret. Därför måste fostrets hjärtfrekvens övervakas noggrant. Hänsyn ska också tas till att tillsatsen av adrenalin kan minska blodflödet till livmodern och livmodersammandragningarna under förlossningen, särskilt när det injiceras intravenöst. Se även avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper.

Amning

Bupivakain passerar i liten utsträckning över i bröstmjolk. Det är osannolikt att ett barn som ammas påverkas.

Det finns ingen information om huruvida adrenalin överförs till bröstmjolk, men risken för att det påverkar barnet verkar osannolik vid terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Beroende på dos och administreringsställe kan lokalbedövningsmedel försämra den mentala funktionen och tillfälligt försämra rörelseförmågan och koordinationen.

4.8 Biverkningar

I allmänhet liknar bupivakainets biverkningsprofil den hos andra långverkande lokalbedövningsmedel. Biverkningar orsakade av läkemedlet i sig är svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. sänkt blodtryck, bradykardi), effekter som orsakas direkt (t.ex. nervskada) eller indirekt (t.ex. epidural abscess) av punktionsnålen.

Tabell över biverkningar

Följande är de biverkningar som har rapporterats vid användning av bupivakain, redovisade efter förekomstfrekvens.

Klassificering organklasssystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Blodkärll	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Hypotoni
Magtarmkanalen		Illamående
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Parestesi
Hjärtat		Yrsel
Blodkärll		Bradykardi
Magtarmkanalen		Hypertoni
Njurar		Kräkningar
		Urinretention

Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Tecken och symtom på toxicitet i centrala nervsystemet (CNS) (krampanfall, parestesi kring munnen, domningar i tungan, hyperakusi, synstörningar, medvetandeförlust, tremor, lätt huvudvärk, tinnitus och dysartri)
Immunsystemet	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Allergiska reaktioner Anafylaktisk reaktion/chock
Centrala och perifera nervsystemet		Neuropati Perifer nervskada Araknoidit Pares och paraplegi
Ögon		Diplopi
Hjärtat		Hjärtstillestånd Arytmier
Andningvägar, bröstkorg och mediastinum		Andningsdepression
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Leverdysfunktion/förhöjt ASAT och ALAT*

*Leverfunktionsnedsättning med reversibel ökning av aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), alkaliskt fosfatase och bilirubin har observerats efter upprepade injektioner eller långvariga infusioner av bupivakain. Om tecken på leverfunktionsnedsättning observeras under behandling med bupivakain ska läkemedlet sättas ut.

Pediatrisk population

Biverkningar hos barn liknar dem hos vuxna. Hos barn kan det dock vara svårt att upptäcka tidiga tecken på lokalbedövningsmedlets toxicitet i fall där blockaden ges under allmän anestesi.

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

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akut systemisk toxicitet

Vid oavsiktlig intravaskulär injektion uppträder toxiska effekter inom 1-3 minuter. Vid överdosering kan det hända att maximala plasmakoncentrationer uppnås först efter 20-30 minuter, beroende på injektionsställe, vilket innebär att tecken på toxicitet uppträder med fördröjning. Toxiska reaktioner uppstår främst i centrala nervsystemet och hjärt-kärlsystemet.

Toxicitet i centrala nervsystemet är en plötslig reaktion med allvarliga symtom och tecken. De första symtomen är parestesi, domningar i tungan, presynkope, hyperakusi och tinnitus. Synstörningar och muskeltremor som föregår uppkomsten av ett generaliserat anfall är signifikanta. Dessa tecken ska inte förväxlas med neurotiskt beteende. Detta kan följas av medvetlöshet och grand mal-anfall som kan pågå från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni uppträder snabbt efter krampanfall på grund av ökad muskelaktivitet, tillsammans med störningar i andningen och minskad ventilation. I vissa fall kan svår apné uppstå. Acidosis ökar de toxiska effekterna av lokalbedövningsmedel.

Återhämtningen beror på omfördelningen av lokalbedövningsmedlet genom centrala nervsystemet och ämnesomsättningen. Återhämtningen går vanligtvis snabbt, även om en stor mängd av läkemedlet har injicerats.

I svåra fall kan effekter på **hjärt-kärlsystemet** uppstå. Hypotoni, bradykardi, arytmier och hjärtstillestånd kan förekomma till följd av förhöjda systemiska koncentrationer.

Toxiska kardiovaskulära reaktioner är i allmänhet relaterade till hjärtats retledningssystem och hjärtmuskeln, vilket leder till minskad hjärtminutvolym, hypotoni, hjärtblock, bradykardi och ibland ventrikulära arytmier, inklusive ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer och hjärtstillestånd. Detta föregås eller åtföljs vanligtvis av allvarlig CNS-toxicitet, t.ex. krampanfall, men i vissa fall inträffar hjärtstillestånd utan prodromala CNS-effekter. Hos patienter som genomgår kraftig sedering eller får allmän anestesi förekommer inga prodromala symtom på centrala nervsystemet.

Behandling av akut toxicitet

Om hjärt-kärldepression uppstår (hypotoni, bradykardi) ska lämplig behandling med intravenösa vätskor, inotropa läkemedel och/eller lipidemulsion övervägas. Barn ska ges doser som motsvarar deras ålder och vikt. Allvarliga komplikationer måste behandlas omedelbart. Vid andningsstillestånd: syrgas och konstgjord andning, sänkning av huvudänden och plasmasubstitut eller lämplig elektrolytlösning intravenöst. Återupplivning ska påbörjas omedelbart vid misstanke om hjärtstillestånd. Kramper behandlas med syrgas, konstgjord andning och små doser kortverkande barbiturater eller succinylkolin intravenöst.

Behandling av total ryggmärgsblockad

Vid total ryggmärgsblockad ska adekvat ventilation (luftvägar, syrgas, intubation vid behov) säkerställas. Vid hypotoni och/eller bradykardi ska en vasopressor, helst med inotropa egenskaper, administreras.

Vid cirkulationsstillestånd kan långvariga återupplivningsåtgärder vara motiverade.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokalanestetika, amider, ATC-kod: N01BB51

Bupivakainhydroklorid är ett lokalbedövningsmedel av amidtyp. Det är ungefär fyra gånger starkare än lidokain. Blockadens tillslag är långsammare än för lidokain, särskilt när långa nerver bedövas. När låga koncentrationer (2,5 mg/ml eller mindre) används, är effekten på motoriska nervfibrer mindre och effektdurationen kortare. Låga koncentrationer kan dock med fördel användas för att lindra långvarig smärta, t.ex. vid förlossning och postoperativt.

Tillsatsen av den adrenalinliknande vasokonstriktorn kan minska absorptionshastigheten.

Bupivakain, liksom andra lokalbedövningsmedel, blockerar impulsöverföringen i nervfibrerna genom att hindra natriumjoner från att tränga in genom nervmembranet. Lokalanestetika av amidtyp verkar genom natriumkanalerna i nervmembranet.

Lokalanestetika har en liknande effekt på hjärnans och hjärtmuskeln exciterbara membran. Om en överdriven mängd av läkemedlet snabbt når den systemiska cirkulationen kan tecken och symtom på toxicitet uppträda, främst i centrala nervsystemet och hjärt-kärlsystemet.

Toxicitet i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.9 Överdosering) föregår vanligtvis kardiovaskulära effekter, vilket inträffar vid låga plasmakoncentrationer. De direkta effekterna av

lokalbedövningsmedel på hjärtat inkluderar långsam överledning, negativ inotrop effekt och ibland hjärtstillestånd.

Indirekta kardiovaskulära effekter (hypotoni, bradykardi) kan uppstå efter epidural eller spinal administrering, beroende på omfattningen av den samtidiga sympatiska blockeringen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bupivakain har ett pKa-värde på 8,1 och är mer fettlösligt än lidokain.

Systemisk absorption beror på dos, administreringssätt och injektionsställets vaskularisering. Interkostal blockad ger den högsta plasmakoncentrationen på grund av snabb absorption (maximal plasmakoncentration är 1-4 mg/l efter en dos på 400 mg), medan subkutan administrering ger den lägsta koncentrationen. Epiduralbedövning och större plexusblockering har omedelbar verkan.

Hos barn uppnås snabbast absorption och högsta plasmakoncentration (cirka 1-5 mg/l efter en dos på 3 mg/kg) efter kaudal blockad. Absorptionen sker långsammare om adrenalin tillsätts.

Bupivakain uppvisar fullständig och bifasisk absorption från epiduralrummet, med en halveringstid på 7 minuter respektive 6 timmar. Den långsamma absorptions hastigheten begränsas av elimineringen, vilket förklarar varför eliminationshalveringstiden efter epidural administrering verkar längre än efter intravenös administrering.

Distribution

Bupivakain har en distributionsvolym på 73 liter. Det binder huvudsakligen till alfa-1-syraglykoprotein i plasma med en andel på 96 %.

En ökning av alfa-1-syraglykoprotein, som uppträder postoperativt efter större kirurgiska ingrepp, kan orsaka en total ökning av plasmakoncentrationen av bupivakain. Innehållet av fritt läkemedel förblir oförändrat. Detta förklarar varför den totala plasmakoncentrationen över den toxiska tröskelnivån på 2,6-3,0 mg/l tolereras väl.

Metabolism

Det metaboliseras genom oxidation i levern, N-dealkylering och andra vägar. Det har en intermediär leverutvinnsgrad på 0,40.

Eliminering

Bupivakain har en total plasmaclearance på 0,58 l/min och en eliminationshalveringstid på 2,7 timmar. Cirka 6 % av bupivakainet utsöndras oförändrat i urinen efter 24 timmar, och cirka 5 % motsvarar den N-dealkylerade metaboliten pipekolilxylidin (PPX). Efter epidural administrering, och i relation till den administrerade dosen, är det möjligt att påvisa 0,2 % oförändrat läkemedel i urinen, 1 % PPX och 0,1 % 4-hydroxibupivakain.

Den slutliga eliminationshalveringstiden hos nyfödda är förlängd till 8 timmar. Hos barn äldre än 3 månader liknar eliminationshalveringstiden den hos vuxna.

Bupivakain passerar moderkakan och jämvikt med fritt läkemedel uppnås snabbt. Graden av plasmabindning hos fostret är lägre än hos modern, vilket innebär att den totala plasmakoncentrationen är lägre hos fostret än hos modern. Koncentrationen av fritt läkemedel är dock likartad hos båda.

Bupivakain förekommer i bröstmjolk i lägre koncentrationer än i moderns plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier med bupivakain avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionstoxicitet, potentiell mutagenes och lokal toxicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver de som på grund av den farmakodynamiska verkan kan förväntas vid höga doser (t.ex. avvikelser i centrala nervsystemet och kardiotoxicitet).

Miljöriskbedömningar har visat att bupivakain kan utgöra en risk för ytvatten, sediment, avloppsreningsverk, mark och grundvatten (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriummetabisulfid (E-223)
Natriumhydroxid (E-524) (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Bupivakainets löslighet är begränsad till $\text{pH} < 6,5$. Detta ska beaktas om alkaliska lösningar (t.ex. karbonater) måste tillsättas, eftersom utfällning kan uppstå. Blandning med alkaliska lösningar leder till en snabb nedbrytning av adrenalin.

6.3 Hållbarhet

1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får inte frysas. Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningar med 10 ampuller av typ I-glas (Ph. Eur.) om 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Endast en färglös, klar lösning som är praktiskt taget fri från synliga partiklar ska användas. Ej använd lösning ska kasseras.

Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas för att undvika långvarig kontakt mellan anestesilösningar som innehåller adrenalin (lågt pH) och metallytor (t.ex. kanyler och metalldelar på sprutor), eftersom metalljoner, främst kopparjoner, löses upp och kan orsaka lokal irritation (svullnad, ödem) vid injektionsstället och påskynda nedbrytningen av adrenalin.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 68116

5 mg/ml+ 5 mikrog/ml: 68117

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-06-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-12