

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bupivacaine Baxter 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

Bupivacaine Baxter 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 2,5 mg eller 5 mg bupivakainhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml injektionsvätska innehåller 3,15 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös, vattenlik lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Kirurgisk anestesi hos vuxna och ungdomar 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Bupivacaine Baxter ska endast användas av läkare med erfarenhet av regionalanestesi eller under dennes övervakning. Den lägsta dos som krävs för adekvat anestesi bör användas.

För att förhindra intravaskulära injektioner bör aspirering upprepas innan och under injektion av totaldosen. Totaldosen ska injiceras långsamt eller i avdelade doser, vid en hastighet av 25-50 mg/minut och under tät observation av patientens vitala tecken och kontinuerlig verbal kontakt med patienten.

Vid epidural injektion rekommenderas en testdos på 3-5 ml bupivakain innehållande adrenalin (epinefrin). En oavsiktlig intravaskulär injektion kan ge en kortvarig ökning av hjärtfrekvensen och en oavsiktlig intratekal injektion kan ge tecken på spinalblockad. Om toxiska symtom uppstår ska injektionen omedelbart avbrytas.

Doseringen varierar och beror på område som ska bedövas, vaskularisering av vävnader, antal segment som ska blockeras, individuell tolerans och använd anestesiteknik.

När långvarig blockad används, antingen genom kontinuerlig infusion eller genom upprepad bolusadministration, måste risken för att nå en toxisk plasmakoncentration eller för att inducera en lokal nervskada beaktas.

Generellt kräver kirurgisk anestesi (t ex epidural administrering) användning av högre koncentrationer och doser. När det krävs en mindre intensiv blockad, är användning av en lägre koncentration indicerad. Volymen av använt läkemedel kommer att påverka omfattningen av spridningen av anestesi.

Doserna i följande tabell rekommenderas som vägledning för användning hos en genomsnittlig vuxen. Individuella variationer i tillslagstid och duration förekommer. Hos unga, äldre eller försvagade patienter bör dessa doser minskas.

Doseringsrekommendationer för vuxna

	Koncentration		Dos		Tillslag minuter	Duration timmar	Kommentarer
	mg/ml	%	ml	mg			
Infiltrationsanestesi	2,5	0,25	≤60	≤150	1-3	3-4	
	5	0,5	≤30	≤150	1-3	4-8	
Interkostalblockad (per nerv upp till totalt 10 nerver)	5	0,5	2-3	10-15	3-5	4-8	
Vid större blockader (t.ex. epidural-, sakral- och plexus brachialisanestesi):	5	0,5	15-30	75-150	10-30	4-8	
Intraartikulär blockad (t.ex. efter knäartroskopi)	2,5	0,25	≤40	≤100	5-10	2-4 timmar att leden tömts på bedövningsmedel	
Thorakal epidural (kirurgiska ingrepp)	2,5	0,25	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2	Dosen inkluderar testdos
	5	0,5	5-10	25-50	10-15	2-3	Dosen inkluderar testdos
Lumbal epidural Postoperativ smärtlindring	2,5	0,25	6-15	15-37,5	15-30	1-2	Dosen inkluderar testdos

	Koncentration		Dos		Tillslag minute r	Duration timmar	Kommentarer
Kirurgiska ingrepp inklusive kejsarsnitt	5	0,5	15- 30	75- 150	15-30	2-3	Dosen inkluderar testdos
Kaudal epiduralblockad	2,5	0,25	20- 30	50- 75	20-30	1-2	Dosen inkluderar testdos
Vaginal förlossning och vacuumexeres	5	0,5	20- 30	100- 150	15-30	2-3	Dosen inkluderar testdos
	2,5	0,25	6- 10	15- 25			
	5	0,5	6- 10	30- 50			

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

Kontinuerlig epidural infusion (till exempel postoperativ smärtlindring)

	Koncentration		Initial Bolusdos ¹		Dos	
	mg/ml	%	ml	mg	ml	mg
Lumbal epidural kontinuerlig infusion	2,5	0,25	5-10	12,5-25	5-7,5	12,5- 18,75
Torakal epidural kontinuerlig infusion	2,5	0,25	5-10	12,5-25	2,5-5	6,25- 12,5
Epidural kontinuerlig infusion för vaginal förlossning	2,5	0,25	6-10	15-25	2-5	5-12,5

1) Om adekvat bolusdos **ej** givits närmast föregående timme.

2) Högsta rekommenderade dos per dygn bör inte överskridas (se nedan).

Vid kombination med en opioid kan dosen av bupivakain reduceras. Patienten ska observeras regelbundet under hela den tid infusionen 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. Hos vuxna er den rekommenderade dosen högst 150 mg bupivakainhydroklorid inom en fyratimmarsperiod.

Bupivacaine Baxter 2,5 mg/ml: 60 ml (150 mg bupivakainhydroklorid)

Bupivacaine Baxter 5 mg/ml: 30 ml (150 mg bupivakainhydroklorid)

Dosen bestämmas utifrån patientens storlek, ålder, fysiska tillstånd och övriga relevanta omständigheter. Maximalt rekommenderade dos under ett dygn är 400 mg.

Pediatrisk population 1-12 år

Pediatrik regionalanestesi bör utföras av kvalificerade kliniker med erfarenhet av denna population och dessa tekniker.

Doserna i tabellen ska ses som riktlinjer för användning i den pediatrika 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.

Dosrekommendationer för barn

	Konc. mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg	Tillslag min	Effektduration timmar
Akut smärtlindring (pre- och postoperativ)					
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) 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 anestesi nivå 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 oavbrutet och noggrant observeras.

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 använts i totala doser på 0,2-0,5 ml/kg motsvarande 1-2,5 mg/kg.

Säkerhet och effekt för Bupivacaine Baxter 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.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Intravenös regional anestesi (Biers blockad).
- Ska inte användas vid epiduralanestesi;
 - Till patienter med uttalad hypotension såsom vid kardiogen och hypovolemisk chock
 - Till patienter med sjukdom i det centrala nervsystemet, t.ex. meningit, poliomyelit, tumorer, (misstänkt) ökat intrakraniellt tryck, intrakraniella blödningar
 - Till patienter med sjukdom i columna vertebralis (t.ex. spondylit, tuberkulos, tumorer, nyligt trauma), spinal stenos
 - Septikemi
 - Perniciös anemi med subakut kombinerad degeneration i ryggmärgen
 - Pyogen infektion vid eller runt injektionsstället
 - Kardiogen chock, hypovolemisk chock, hjärtsvikt
 - Till patienter med koagulationsrubbningar eller aktiv antikoagulationsbehandling (undantag lågdosterapi med heparin).

4.4 Varningar och försiktighet

Lokal eller generell anestesi ska alltid utföras i närhet till återupplivningsutrustning. Innan stora nervblockader bör en intravenös tillgång till återupplivning etableras.

Rapporter har inkommit om hjärtstillestånd vid användande av bupivakain vid epiduralanestesi eller perifer nervblockad där återupplivning har varit svår eller har måttat förlängas innan patienten responderade. I vissa fall har återupplivning varit omöjlig trots adekvat förberedelse och 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 lokal anestetisk användning som leder till höga koncentrationer i blodet. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering.

Vissa anestesitekniker är förknippade med allvarliga biverkningar:

- Epiduralanestesi kan orsaka kardiovaskulär depression, speciellt vid samtidig hypovolemi. Försiktighet ska därför iakttas vid bruk av lokalanestetika för epiduralanestesi hos patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion.
- Retrobulbära injektioner kan i mycket sällsynta fall nå det kraniala subarahnoidalrummet och orsaka allvarliga/svåra reaktioner, 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 trauma och/eller lokala toxiska effekter på muskler och/eller nerver.
- 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.

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.

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 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 eftersom hjärteffekterna av bupivakain och klass III antiarytmika kan vara additiva.

Epiduralanestesi med lokalanestetika kan leda till blodtrycksfall och bradykardi. Detta bör förväntas, och lämpliga försiktighetsåtgärder bör vidtagas, t.ex. intravenös tillförsel av kristalloid eller kolloidal vätska. Blodtrycksfall ska behandlas omedelbart med en vasopressor, till exempel efedrin 5-10 mg intravenöst, som upprepas vid behov.

Det har efter marknadsintroduktion inkommit rapporter om kondrolys hos patienter som postoperativt har mottagit lokalanestetika genom kontinuerlig intraartikulär infusion. För majoriteten av de rapporterade fallen har det rört sig om kondrolys i axelleden. Det har inte varit möjligt att fastställa ett klart orsakssamband pga. flera bidragande faktorer. Det råder även inkonsekvens i den vetenskapliga litteraturen gällande verkningsmekanismen. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för Bupivacaine Baxter.

Detta läkemedel innehåller 3,15 mg natrium per ml, motsvarande 0,16 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Bupivacaine Baxter 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 hypotension och nedsatt andningsfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Specifika interaktionsstudier med bupivakain och andra lokalanestetika eller antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts, men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data beträffande bupivakains inverkan på fertiliteten.

Graviditet

Kan användas under graviditet. En stor mängd gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder antas ha behandlats med bupivakain. Det har inte förekommit några rapporter om reproduktionsstörningar, t.ex. ingen ökad frekvens av missbildningar (se även avsnitt 5.3). Paracervikal blockad ökar risken för bradykardi/takykardi hos fostret, och fostrets hjärtfrekvens bör därför övervakas noggrant (se även avsnitt 5.2).

Amning

Bupivakain utsöndras i bröstmjolk, men i så små mängder att det inte finns någon risk för påverkan på barnet vid terapeutiska dosnivåer.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Beroende på dos och administrationssätt kan bupivakain ha en övergående effekt på rörelseförmåga och koordination, vilket kan ha effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör hållas i åtanke att yrsel och kramper kan förekomma.

4.8 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 följbiverkan till regional anestesi, särskild vid epidural- och spinalanestesi.

För information om symtom och behandling av akut systemisk toxicitet, se avsnitt 4.9 Överdoser.

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA-klassificering av organsystem och MedDRA-konventionen om frekvens.

Organklasse	Frekvens	Symptom
Immun-systemet	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock.
Centrala och perifer nervsystemet	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Parestesi, yrsel.
	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Symtom på CNS-toxicitet. (konvulsioner, cirkumoral parestesi, domnings-känsla i tungan, hyperakusi, synstörningar, medvetande-förlust, tremor, berusnings-känsla, tinnitus, dysartri).
	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Neuropati, perifer nervskada, araknoidit, pares, paraplegi.
Ögon	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Dubbelseende.
Hjärtat	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Bradykardi.
	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hjärtstille-stånd, hjärtarytmier.
Blodkär	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Hypotension.
	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hypertension.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Andnings-depression.
Magtarmkanalen	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Illamående.
	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kräkningar.
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Nedsatt leverfunktion/ökning av ASAT och ALAT*.
Njurar och urinvägar	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Urinretention.

* Nedsatt leverfunktion med reversibla öknings av ASAT, ALAT, alkaliska 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 seponeras.

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 generell 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

4.9 Överdoser

Akut systemisk toxicitet

Symtom

Systemtoxiska reaktioner innefattar primärt det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet. Sådana reaktioner orsakas av en hög koncentration av lokalanestetika i blodet, vilket kan uppkomma på grund av (ofrivillig) intravaskulär injektion, överdosering eller ovanligt snabb absorption från rikt vaskulariserade vävnader (se avsnitt 4.4).

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

Ofrivilliga 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. Hypoxi och hyperkapni uppstår snabbt under kramperna beroende på en ökad muskelaktivitet, interferens med andning och eventuell förlust av funktionella luftvägarna. I allvarliga fall kan apné inträffa. Acidosis förstärker de toxiska effekterna av lokalanestetika.

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

Kardiovaskulär toxicitet innebär i allmänhet en allvarligare situation och föregås vanligen av tecken på CNS-toxicitet. Hos patienter under stark sedering eller generell anestesi kan prodromala CNS-symtom vara frånvarande. Blodtrycksfall, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan inträffa som en följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika, men i sällsynta fall har hjärtstillestånd inträffat utan prodromala CNS-effekter. Kardiovaskulära toxiska effekter är ofta relaterade till depression av hjärtats och myokardiets ledningssystem vilket leder till minskad minutvolym, hypotension, AV-block, bradykardi och ibland ventrikulära arytmier inklusive ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer och hjärtstillestånd. Efter en 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 symptom på intoxikation.

Hos barn kan tidiga tecken på lokalanestetisk toxicitet vara svåra att upptäcka de fall blockaden ges under generell anestesi.

Behandling

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

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

Syrgas ges alltid. Vid behov intubation och kontrollerad andning (om nödvändigt med hyperventilation). Vid kramp ges diazepam. Vid bradykardi ges atropin.

Om cirkulationssvikt uppstår (hypotension, bradykardi) bör lämplig behandling med intravenösa vätskor, vasopressorer, inotropa ämnen och/eller lipidemulsioner övervägas. Ge vätska i.v., dobutamin och om nödvändigt noradrenalin. Dosen bör anpassas till den kliniska situationen och enligt gällande riktlinjer. Efedrin kan också provas. Vid hjärtstopp kan långvariga återupplivningsåtgärder vara befogat.

Behandla eventuell acidosis. Barn ska ges doser i proportion till sin ålder och kroppsvikt vid behandling av systemisk toxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk Lokalanestetika, ATC-kod: N01BB01

Bupivacaine Baxter 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 excitoriska membraner 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 injektioner 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. Detta är relaterat till en postoperativ ökning av alfa-1-glykoprotein. Den obundna, d.v.s. farmakologiskt aktiva, koncentrationen av bupivakain förblir densamma före och efter operationen. 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 (PPX), vilka båda medieras av cytokrom P450 3A4. Clearance är därmed beroende av det hepatiska blodflödet och aktiviteten hos metaboliserande enzym.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Spädning med alkaliska lösningar kan medföra utfällning av bupivakain och det ska inte spädas med eller ges samtidigt med injektioner av natriumbikarbonat. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet: Skall användas omedelbart och oanvänd lösning ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska av typ I glas med brombutylgummiförslutning.
20 ml injektionsflaska av typ I glas med brombutylgummiförslutning.

Förpackningsstorlekar

5 och 10 X 10 ml injektionsvätska, lösning
1, 5 och 10 X 20 ml injektionsvätska, lösning

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.
Lösningen ska inspekteras visuellt före användning.
Endast klara lösningar praktiskt taget fria från partiklar ska användas.
Oanvänd lösning ska kasseras.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542 CE Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg/ml: 51795
5 mg/ml: 51796

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-10-09
Datum för den senaste förnyelsen: 2020-09-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-07-14