

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2,5 mg/ml:

1 ml innehåller 2,5 mg vattenfri bupivakainhydroklorid

5 ml innehåller bupivakainhydroklorid (som monohydrat) motsvarande 12,5 mg vattenfri bupivakainhydroklorid

10 ml innehåller bupivakainhydroklorid (som monohydrat) motsvarande 25 mg vattenfri bupivakainhydroklorid

20 ml innehåller bupivakainhydroklorid (som monohydrat) motsvarande 50 mg vattenfri bupivakainhydroklorid

5 mg/ml:

1 ml innehåller 5 mg vattenfri bupivakainhydroklorid

5 ml innehåller bupivakainhydroklorid (som monohydrat) motsvarande 25 mg vattenfri bupivakainhydroklorid

10 ml innehåller bupivakainhydroklorid (som monohydrat) motsvarande 50 mg vattenfri bupivakainhydroklorid

20 ml innehåller bupivakainhydroklorid (som monohydrat) motsvarande 100 mg vattenfri bupivakainhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,144 mmol (3,31 mg) natrium.

1 ml Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,144 mmol (3,31 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH: 4,0 - 6,5

Osmolalitet: 270-320 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bupivacaine Noridem är avsett för:

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

Bupivacaine Noridem används för att skapa en långvarig lokalanestesi genom perkutan infiltration, intraartikulär blockad, perifer(a) nervblockad(er) och central neural blockad (kaudal eller epidural). Bupivacaine Noridem används också för smärtlindring under förlossning.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen varierar och beror på det område som ska bedövas, vaskulariteten i vävnaderna, antal neuronalsegment som ska blockeras, individuell tolerans och den anestesiteknik som används.

Erfarenhet hittills indikerar en enkeldos på upp till 150 mg bupivakainhydroklorid. Doser på upp till 50 mg varannan timme kan användas därefter. En maximal dos på 2 mg/kg ska inte överskridas under en fyratimmarsperiod.

Vuxna och ungdomar över 12 års ålder

Följande tabell är en doseringsguide för de vanligaste använda teknikerna hos en genomsnittlig vuxen. Siffrorna nedan speglar det förväntade genomsnittliga dosintervall som krävs. Standardhandböcker bör konsulteras för faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och för individuella patientbehov.

Obs! Vid användning av långvariga blockader, antingen via kontinuerlig infusion eller upprepad bolusadministrering, måste riskerna för att nå en toxisk plasmakoncentration eller framkalla en lokal neural skada övervägas.

Läkarens erfarenhet och kunskap om patientens fysiska status är viktig för att beräkna den dos som krävs. Den lägsta dos som krävs för adekvat anestesi ska användas. Individuella variationer avseende tillslag och duration förekommer.

Tabell 1 Doseringsrekommendationer för vuxna

	Konc mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag min	Effektduration timmar ⁷⁾
KIRURGISK ANESTESI:					
Lumbal epidural administrering ¹⁾					
Kirurgi	5,0	15–30	75-150	15-30	2-3
Lumbal epidural administrering ¹⁾					
Kejsarsnitt	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Torakal epidural administrering ¹⁾					
Kirurgi	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
Kaudal epidural blockad ¹⁾					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
Stor nervblockad ²⁾					
(t.ex. plexus brachialis, femoralis, ischiasnerven)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8

Regional blockad					
(t.ex. mindre nervblockader och infiltration)	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5,0	≤30	≤150	1-10	3-8

AKUT SMÄRTBEHANDLING	Konc mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag min	Effektduration timmar ⁷⁾
Lumbal epidural administrering					
Intermittenta injektioner ³⁾ (t.ex. postoperativ smärtlindring)	2,5	6-15; minsta intervall 30 minuter	15-37,5; minsta intervall 30 minuter	2-5	1-2
Lumbal epidural administrering					
Kontinuerlig infusion ⁴⁾	1,25	10-15/tim	12,5-18,8/tim	-	-
	2,5	5-7,5/tim	12,5-18,8/tim	-	-
Lumbal epidural administrering					
Kontinuerlig infusion, smärtlindring vid förlossning ⁴⁾	1,25	5-10/tim	6,25-12,5/tim	-	-
Torakal epidural administrering					
Kontinuerlig infusion ⁴⁾	1,25	5-10/tim	6,3-12,5/tim	-	-
	2,5	4-7,5/tim	10-18,8/tim	-	-
Intraartikulär blockad ^{6 7)}					
(t.ex. engångsinjektion efter knäartroskopi)	2,5	≤40	≤100 ⁵⁾	5-10	2-4 tim efter "wash out"
Regional blockad					
(t.ex. mindre nervblockader och infiltration)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

1. Dos inkluderar testdos.
2. Dosen för en stor nervblockad måste justeras efter administreringsställe och patientens status. Interskalena och supraklavikulära plexus brachialis-blockader kan vara förknippade med en högre frekvens av allvarliga biverkningar, oavsett vilken typ av lokalanestetika som används (se avsnitt 4.4)
3. Totalt ≤400 mg/24 tim.
4. Den här lösningen används ofta för epidural administrering i kombination med en lämplig opioid för smärtbehandling. Totalt ≤400 mg/24 tim.
5. Om ytterligare bupivakain används med andra tekniker till samma patient, ska en total övre dosgräns på 150 mg inte överskridas.
6. Det finns rapporter efter godkännande för försäljning om kondrolis hos patienter som postoperativt fått intraartikulär kontinuerlig infusion av lokalanestetika. Bupivacaine är inte godkänd för den här indikationen (se även avsnitt 4.4).
7. Bupivakain utan adrenalin.

I allmänhet måste högre koncentrationer och doser användas vid kirurgisk anestesi (t.ex. epidural administrering). När en mindre intensiv blockad krävs (t.ex. vid lindring av förlossningssmärta) är användning av en lägre koncentration indicerad. Läkemedelsvolymen påverkar anestesis utbredning.

För att undvika intravaskulär injektion ska aspiration upprepas före och under administrering av huvuddosen, vilken ska injiceras långsamt eller som stegvis ökande doser, vid en hastighet om 25-50 mg/min, samtidigt som patientens vitala funktioner observeras och verbal kontakt upprätthållas. En oavsiktlig intravaskulär injektion kan visa sig som en tillfällig ökning av hjärtfrekvensen och en oavsiktlig intratekal injektion som tecken på ryggblockad. Om toxiska symtom uppstår ska injektionen omedelbart avbrytas. (Se avsnitt 4.8).

Erfarenheten hittills indikerar att 400 mg administrerat under 24 timmar tolereras väl av en genomsnittlig vuxen.

Pediatrika patienter mellan 1 och 12 års ålder

Regionala anestesi-procedurer på pediatrika patienter bör utföras av läkare med erfarenhet av denna population och dessa tekniker.

Doserna i tabellen ska betraktas som riktlinjer för användning till pediatrika patienter. 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 för faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och för individuella patientbehov.

Den lägsta dos som krävs för adekvat anestesi ska användas.

Tabell 2 Doseringsrekommendationer för barn mellan 1 och 12 års ålder

	Konc mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg	Tillslag min	Effektduration timmar
AKUT SMÄRTLINDRING (pre- och postoperativt)					
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 ^{a)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Regional blockad (t.ex. mindre nervblockader och infiltration)	2,5		0,5- 2,0		
	5,0		0,5- 2,0		
Perifer nervblockad ^{b)} (t.ex. ilioinguinal/iliohypogastrisk)	2,5		0,5- 2,0	^{b)}	
	5,0		0,5- 2,0	^{b)}	

a) Torakala epidurala blockader måste ges som stegvis ökande doser tills önskad nivå av anestesi har uppnåtts.

b) Tillslag och duration av perifera nervblockader beror på typ av blockad och administrerad dos.

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

För att undvika intravaskulär injektion ska aspiration upprepas före och under administrering av huvuddosen. Denna ska injiceras långsamt som stegvis ökande doser, framför allt vid lumbal och torakal epidural administrering, samtidigt som patientens vitala funktioner övervakas kontinuerligt och noggrant.

Peritonsillär infiltration har utförts på barn över 2 års ålder med bupvakain 2,5 mg/ml vid en dos på 7,5-12,5 mg per tonsill.

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

För penisblockader har bupivakain 5 mg/ml använts i totala doser om 0,2-0,5 ml/kg motsvarande 1-2,5 mg/kg.

Säkerhet och effekt för Bupivacaine Noridem med och utan adrenalin för barn i åldern <1 år har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt för intermittent epidural bolusinjektion eller kontinuerlig infusion har inte fastställts. Endast begränsad mängd data är tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- intravenös regional anestesi (Biers blockad)
- obstetrisk paracervikal blockad

Epiduralanestesi, oavsett vilket lokalanestetikum som används, har egna kontraindikationer som omfattar:

- aktiv sjukdom i centrala nervsystemet som meningit, poliomyelit, intrakraniell blödning, subakut kombinerad degeneration av ryggmärgen på grund av pernicios anemi, blodförgiftning (sepsis), nyligen förvärvad ryggradsskada, cerebrala och spinala tumörer.
- tuberkulos i ryggraden
- pyogen infektion i huden vid eller nära det lumbala punktionsstället
- kardiogen eller hypovolemisk chock
- koagulationssjukdomar eller aktuell antikoagulationsbehandling.

Lösningar av bupivakainhydroklorid är kontraindicerade för injektion i inflammerade eller infekterade områden.

4.4 Varningar och försiktighet

Rapporter har inkommit om hjärtstillestånd vid användning av bupivakain för epiduralanestesi eller perifer nervblockad då återupplivning varit svår och långvarig innan patienten svarade. I vissa fall har dock återupplivning varit möjlig trots adekvat förberedelse och adekvat behandling.

I likhet med alla lokalanestetika kan bupivakain orsaka akuta toxiska effekter på det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet vid användning av lokalanestetikaprocedurer som leder till höga koncentrationer av läkemedlet i blodet. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering eller injektion i rikt vaskulariserade områden. Ventrikulär arytmi, ventrikelflimmer, plötslig kardiovaskulär kollaps och dödsfall har rapporterats i samband med höga systemiska koncentrationer av bupivakain.

Adekvat återupplivningsutrustning ska alltid finnas tillgänglig vid administrering av lokalanestesi eller narkos. Ansvarig läkare ska vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder för att förhindra intravaskulär injektion (se avsnitt 4.2).

Innan en nervblockad utförs ska intravenös åtkomst i återupplivningssyfte skapas. Läkare ska ha fått adekvat och lämplig utbildning i hur proceduren ska utföras och ska ha kunskap om diagnos och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet eller andra komplikationer (se avsnitt 4.9 och 4.8).

Stora perifera nervblockader kan kräva att en stor volym lokalanestetikum administreras i rikt vaskulariserade områden, ofta nära stora kärl där det finns en ökad risk för intravaskulär injektion och/eller systemisk absorption. Detta kan leda till höga plasmakoncentrationer.

Överdoser eller oavsiktlig intravenös injektion kan leda till toxiska reaktioner.

Injektion av upprepade doser bupivakainhydroklorid kan leda till signifikanta öknings av blodnivåer vid varje upprepad dos på grund långsam ackumulering av läkemedlet. Toleransen varierar beroende patientens status.

Även om regionalanestesi ofta är den optimala anestestekniken kräver vissa patienter speciell omsorg för att minska risken för farliga biverkningar:

- Äldre patienter och patienter med dåligt allmäntillstånd ska ges reducerade doser som står i proportion till deras fysiska status.
- Patienter med partiellt eller komplett hjärtblock eftersom lokalanestetika kan hämma myokardiets överledningsförmåga
- Bupivakainhydroklorid ska användas med försiktighet till patienter med epilepsi, patienter med avancerad leversjukdom eller gravt nedsatt njurfunktion
- Patienter i slutet av graviditeten
- Patienter som behandlas med klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron) ska kontrolleras noggrant och övervakas med EKG eftersom hjärteffekter kan vara additiva.
- Patienter som är allergiska mot lokalanestetika av estertyp (prokain, tetrakain, bensokain etc.) har inte visat korskänslighet mot preparat av amidtyp som bupivakain.
- Vissa lokalanestetikaprocedurer kan vara förknippade med allvarliga biverkningar, oavsett vilket lokalanestetikum som används.
- Lokalanestetika ska användas med försiktighet vid epiduralanestesi till patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion eftersom de kan ha nedsatt förmåga att kompensera för de funktionella förändringar som är förknippade med förlängning av AV-överledning som genereras av dessa läkemedel.
- De fysiologiska effekter som genereras vid en central neural blockad är mer uttalade om hypotoni föreligger. Patienter med hypovolemi, oavsett orsak, kan utveckla plötslig och svår hypotoni under epiduralanestesi. Epiduralanestesi ska därför undvikas eller användas med försiktighet till patienter med obehandlad hypovolemi eller signifikant nedsatt venöst blodflöde.
- Retrobulbära injektioner kan i mycket sällsynta fall nå det kraniella subarahnoidalrummet och orsaka t.ex. tillfällig blindhet, kardiovaskulär kollaps, apné, krampanfall etc.
- Retro- och peribulbära injektioner med lokalanestetika medför en liten risk för ihållande okulär muskeldysfunktion. De primära orsakerna omfattar trauma och/eller lokala toxiska effekter på muskler och/eller nerver. Svårighetsgraden av sådana vävnadsreaktioner är relaterade till traumats omfattning, koncentrationen av lokalanestetikum och hur länge vävnaden exponerats för lokalanestikum. I likhet med alla lokalanestetika ska således den lägsta effektiva koncentrationen och dosen användas.
- Vasokonstriktorer kan förvärra vävnadsreaktioner och ska bara användas om det är indicerat.
- Små doser av lokalanestetika som injiceras i huvud och hals, inklusive retrobulbär och dental blockad samt blockad av ganglion stellatum, kan leda till systemisk toxicitet på grund av oavsiktlig intraarteriell injektion.
- Injektion av adrenalinnehållande bupivakain i områden med ändartärer (t.ex. penisblockad, Oberstblockad) kan orsaka ischemisk vävnadsnekros.

- Det finns rapporter efter godkännande för försäljning om kondrolys hos patienter som postoperativt fått intraartikulär kontinuerlig infusion av lokalanestetika. De flesta rapporterade fall av kondrolys har omfattat axelleden. På grund av flera bidragande faktorer och inkonsekvens i den vetenskapliga litteraturen avseende verkningsmekanism har det inte gått att fastställa ett orsakssamband. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för Bupivacaine Noridem.

- Vid epiduralanestesi med ett lokalanestetikum bör hypotoni och bradykardi förväntas och lämpliga åtgärder vidtas. Om hypotoni uppstår bör den behandlas omedelbart intravenöst med ett sympatomimetikum som upprepas vid behov. Allvarlig hypotoni kan vara en följd av hypovolemi på grund av blödning eller uttorkning eller aortocaval ocklusion hos patienter med massiv ascites, vid stora buktumörer eller sent i graviditeten. Uttalad hypotoni ska undvikas hos patienter med hjärtdekompensation.

- Patienter med hypovolemi, oavsett orsak, kan utveckla plötslig och svår hypotoni under epiduralanestesi.

- Epiduralanestesi kan leda till intrakostal paralys och patienter med pleuravätskeutgjutning kan drabbas av andningsbesvär. Septikemi kan öka risken för intraspinal abscessbildning under den postoperativa perioden.

- När bupivakain administreras som intraartikulär injektion bör försiktighet iakttas vid misstanke om ett nyligt stort intraartikulärt trauma, eller om stora råa ytor har skapats i leden till följd av det kirurgiska ingreppet, eftersom det kan påskynda absorption och leda till högre plasmakoncentrationer.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Bupivacaine Noridem hos barn i åldern <1 år har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgängliga.

Användning av bupivakain för intraartikulär blockad hos barn mellan 1 och 12 års ålder har inte dokumenterats.

Användning av bupivakain för stor nervblockad hos barn mellan 1 och 12 års ålder har inte dokumenterats.

Vid epiduralanestesi bör barn ges stegvis ökande doser som står i proportion till deras ålder och vikt eftersom framför allt epiduralanestesi på torakal nivå kan leda till svår hypotoni och försämrad andning.

5 ml ampuller:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

10 ml och 20 ml ampuller:

Detta läkemedel innehåller 3,31 mg natrium per 1 ml, motsvarande 0,17% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bupivacaine Noridem ska användas med försiktighet till patienter som får andra lokalanestetika eller preparat som till sin struktur liknar lokalanestetika av amidtyp, t.ex. vissa antiarytmika, som lidokain och mexiletin, eftersom de systemiska toxiska effekterna är additiva.

Särskilda interaktionsstudier med bupivakain och klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron) har inte utförts men försiktighet bör iakttas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Det finns inga kända interaktioner hos den pediatrika populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av bupivakain i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Injektion av bupivakain ska bara användas under graviditet om den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken för fostret.

Biverkningar på fostret på grund av lokalanestetika, såsom fetal bradykardi, acidosis och dämpning av centrala nervsystemet tycks vara mest tydlig vid paracervikalblockad. Sådana effekter kan bero på att höga koncentrationer anestetikum når fostret (se avsnitt 4.4).

Amning

Bupivakain utsöndras i små mängder i bröstmjölk och absorberas dåligt oralt. Därför förväntas inga negativa effekter hos ammande barn. Det är därför möjligt att amma efter anestesi med bupivakain. Baserat på de senaste litteraturuppgifterna kan mödrar med barn födda efter fullgången graviditet eller äldre barn i allmänhet återuppta amningen så snart de är vakna, stabila och alerta. Försiktighet bör dock iaktas hos för tidigt födda barn och spädbarn med riskfaktorer för apné, hypotoni och hypotension, som kan vara mer känsliga för små mängder bupivakain och därför bör följas noggrant, särskilt under de första 24 timmarna efter administrering av bupivakain till modern.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av bupivakainhydroklorid på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bupivacaine Noridem har mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Förutom den direkt anestetiska effekten kan lokalanestetika ha en mycket liten effekt på mental funktion och koordination även vid avsaknad av tydlig CNS-toxicitet, och kan tillfälligt påverka rörelseförmåga och uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

Oavsiktlig subarahnoidal injektion kan leda till mycket hög spinalanestesi, eventuellt med apné och svår hypotoni.

Biverkningsprofilen för bupivakain liknar den för andra långverkande lokalanestetika. Biverkningar orsakade av läkemedlet *per se* är svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. sänkt blodtryck, bradykardi), händelser direkt (t.ex. nervtrauma) eller indirekt (t.ex. epidural abscess) orsakade av nålsticket.

Neurologisk skada är en sällsynt men en välkänd följd av regional anestesi och framför allt epidural- och spinalanestesi. Det kan bero på flera orsaker, t.ex. direkt skada på ryggmärgen eller ryggradsnerverna, främre spinalt artärsyndrom, injektion av ett irriterande ämne eller en injektion av en icke-steril lösning. Detta kan leda till lokala områden med parestesi eller anestesi, motorisk svaghet, avsaknad av sfinkterkontroll och paraplegi. Ibland är dessa permanenta.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som åtminstone anses kunna ha samband med behandling med bupivakain i kliniska studier med relaterade produkter och erfarenhet efter godkännande för försäljning anges nedan efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$, vanliga ($\geq 1/100 < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000 < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3

Tabell över läkemedelsbiverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner, anafylaktisk reaktion/chock (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, yrsel
	Mindre vanliga	Tecken och symtom på CNS-toxicitet (krampanfall, cirkumoral parestesi, domning i tungan, hyperakusi, synstörningar, medvetslöshet, tremor, ostadighetskänsla, tinnitus, dysartri, muskelryckningar)
	Sällsynta	Neuropati, perifer nervskada, araknoidit, pares och paraplegi
Ögon	Sällsynta	Diplopi
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4), hjärtarytmier
Blodkär	Mycket vanliga	Hypotoni (se avsnitt 4.4)
	Vanliga	Hypertoni (se avsnitt 4.5)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar
Njuror och urinvägar	Vanliga	Urinretention

Nedsatt leverfunktion med reversibla öknings 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 ska läkemedlet sättas ut.

Pediatrisk population

Biverkningarna hos barn liknar dem hos vuxna, men hos barn kan tidiga tecken på toxicitet av lokalanestetikum vara svåra att upptäcka om blockad ges under 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 via:

Läkemedelsverket

4.9 Överdoser

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan leda till omedelbara (inom sekunder till några minuter) systemiska toxiska reaktioner. I händelse av överdosering kan systemisk toxicitet uppkomma senare (15-60 minuter efter injektion) på grund av långsamma ökning av koncentrationen av lokalanestetikum i blodet.

Akut systemisk toxicitet

Systemtoxiska reaktioner innefattar det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet. Sådana reaktioner orsakas av höga koncentrationer av ett lokalanestetikum i blodet, vilket kan uppstå på grund av (oavsiktlig) intravaskulär injektion, överdosering eller ovanligt snabb absorption från rikt vaskulariserade vävnader (se avsnitt 4.4). CNS-reaktioner är likartade för alla lokalanestetika av amidtyp, medan hjärtreaktioner är mer beroende av läkemedlet, både kvantitativt och kvalitativt.

Toxicitet i centrala nervsystemet är en gradvis reaktion med symtom och tecken med stigande allvarlighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis ostadighetskänsla, cirkumoral parestesi, domning i tungan, hyperakusi, tinnitus och synstörningar. Dysartri, muskelryckningar eller tremor är allvarligare och föregår debut av generaliserade krampanfall. Dessa tecken får inte missuppfattas som neurotiskt beteende. Medvetslöshet och grand mal-kramper som kan variera från några sekunder till flera minuter kan uppstå som en följd av detta. Syrebrist och hyperkapni uppstår snabbt efter krampanfallen på grund av ökad muskelaktivitet, tillsammans med påverkan på andningen och eventuellt avsaknad av fungerande luftvägar. Vid allvarliga fall kan apné uppkomma. Acidosis, hyperkalemi och hypoxi ökar och förlänger de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtning beror på redistribution av lokalanestetikumet från det centrala nervsystemet och efterföljande metabolism och utsöndring. Om inte stora mängder läkemedel har injicerats kan återhämtningen gå snabbt.

Kardiovaskulär systemisk toxicitet kan ses i mycket sällsynta fall och föregås i allmänhet av tecken på toxicitet i centrala nervsystemet. Hos patienter som är kraftigt sederade eller som får ett narkosmedel kan prodromala CNS-symtom saknas. Hypotoni, 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.

Hos barn kan tidiga tecken på toxicitet av lokalanestetikum vara svåra att upptäcka om blockad ges under narkos.

Behandling av akut toxicitet

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetikum omedelbart avbrytas.

Behandling av patienter med systemisk toxicitet består av att förhindra krampanfall och säkerställa adekvat andning med syrgas, vid behov med assisterad eller kontrollerad ventilation (respiration). Om krampanfall uppträder måste dessa behandlas omedelbart med intravenös injektion av ett antikonvulsivt medel. Långvariga krampanfall kan ha en negativ inverkan på patientens ventilation och syresättning. I detta fall upphör kramperna snabbt efter en injektion av ett muskelavslappnande medel så att ventilation och syresättning fås under kontroll. Tidig endotrakeal intubation måste övervägas i sådana situationer.

När kramperna är under kontroll och adekvat ventilation av lungorna är säkerställd krävs i allmänhet ingen annan behandling. Om hypotoni uppträder ska dock ett kärlsammandragande medel ges intravenöst, företrädesvis ett med inotrop effekt, t.ex. efedrin.

Om cirkulationsstillestånd uppstår ska kardiopulmonell återupplivning omedelbart sättas in. Optimal syresättning, ventilation och cirkulationsstöd samt behandling av acidosis är viktiga.

Om kardiiovaskulär depression uppstår (hypotoni, bradykardi) ska lämplig behandling med intravenösa vätskor, vasopressor, inotropa medel och/eller lidipemulsion övervägas. Barn ska ges doser som står i proportion till ålder och vikt.

Hjärtstillestånd på grund av bupivakain kan vara motståndskraftig mot elektrisk defibrillering och återupplivning måste pågå under en längre period.

Hög eller total spinal blockad som leder till andningsförlamning och hypotoni under epiduralanestesi ska behandlas genom att säkerställa att patientens luftvägar är öppna och genom tillförsel av syrgas med assisterad eller kontrollerad ventilation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amider. ATC-kod: N01BB01

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Bupivakainhydroklorid är ett långverkande lokalanestetikum av amidtyp med både anestetiska och analgetiska effekter. Vid höga doser ger det kirurgisk anestesi, medan lägre doser ger sensorisk blockad (analgesi) med begränsad mindre uttalad motorisk blockad.

Tillslag och duration av den lokala anestetiska effekten hos bupivakain beror på dosen och administreringsstället.

I likhet med andra lokalanestetika leder bupivakain till en reversibel blockad av impulsledningen längs nervfibrer genom att förhindra den inre rörelsen av natriumjoner via nervfibrernas cellmembran. Natriumkanalerna på nervmembranet anses vara en receptor för lokalanestetikumet molekyler.

Lokalanestetika kan ha liknande effekter på andra excitoriska membran, t.ex. i hjärnan och myokardiet. Om stora mängder läkemedel når den systemiska cirkulationen kan tecken och symtom på toxicitet som härrör från det centrala nervsystemet och det kardiiovaskulära systemet uppstå.

Toxicitet i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8.1) föregår vanligtvis de kardiiovaskulära effekterna eftersom toxicitet i centrala nervsystemet uppstår vid lägre plasmakoncentrationer. Direkta effekter av lokalanestetika på hjärtat omfattar långsam överledning, negativ inotropism och slutligen hjärtstillestånd.

Indirekta kardiiovaskulära effekter (hypotoni, bradykardi) kan uppstå efter epidural administrering beroende på den samtidiga sympatiska blockadens utbredning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmakoncentrationen av bupivakain beror på dos, administreringsväg och vaskularitet på 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.

Distribution och eliminering

Bupivakain har ett totalt plasma clearance på 0,58 l/min, distributionsvolym vid steady state är 73 liter, halveringstiden vid elimination är 2,7 timmar och hepatiskt extraktionsgrad är 0,40. 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.

Proteinbindningsgraden i plasma är 96 % och sker i huvudsak till alfa-1-glykoprotein. Clearance av bupivakain sker nästan helt via levermetabolism med högre känslighet för förändringar av inre leverenzymfunktion än för leverperfusion.

Farmakokinetiken för barn liknar den hos vuxna.

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 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.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut och subkronisk toxicitet visade inte några särskilda risker för människa annat än de som redan rapporteras i andra avsnitt i detta dokument.

Mutagen och karcinogen potential för bupivakain har inte fastställts.

Bupivakain passerar placenta. I toxiska reproduktionsstudier noterades minskad överlevnad hos avkomor till råttor och embryoletalitet noterades hos kanin vid bupivakaindoser som var fem eller nio gånger högre än den rekommenderade dagliga dosen till människa. En studie på rhesusapor tyder på förändrat postnatalet beteende efter exponering för bupivakain vid nedkomst.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Öppnad förpackning: produkten skall användas omedelbart.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats för 7 dagar vid $25 \pm 2^\circ\text{C}$ och under 24 timmar vid $2-8^\circ\text{C}$. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte överstiga 24 timmar vid $2-8^\circ\text{C}$, om inte öppning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av polypropen (5 ml, 10 ml eller 20 ml), förpackade i kartonger.
Förpackningsstorlekar: 5, 10 och 50 ampuller.

Ampuller av polypropen (5 ml, 10 ml eller 20 ml). Varje ampull är individuellt förpackad i polypropenblisters. Blistren packas i kartonger. Förpackningsstorlekar: 5, 10 och 50 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Endast klara lösningar som praktiskt taget är fria från partiklar ska användas. Oanvänd lösning ska kasseras.

Bupivacaine Noridem ska inte förvaras i kontakt med metaller som nålar eller i kontakt med sprutor med metalldetaljer som kan komma i kontakt med lösningen. Metalljoner kan fällas ut och orsaka svullnad vid injektionsområdet

Metod för beredning av 1,25 mg/ml koncentration:

Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning:

Dra upp 250 ml spädningsmedel från 500 ml spädningspåse/flaska utan PVC och injicera 250 ml Bupivacaine Noridem 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning i 500 ml spädningspåse/flaska utan PVC för att erhålla en slutlig koncentration på 1,25 mg/ml.

Skaka spädningspåsen/flaskan försiktigt för att få ett homogent läkemedel.

Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injektionsvätska, lösning:

Dra upp 125 ml spädningsmedel från 500 ml spädningspåse/flaska utan PVC och injicera 125 ml Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injektionsvätska, lösning i 500 ml spädningspåse/flaska utan PVC för att erhålla en slutlig koncentration på 1,25 mg/ml.

Skaka spädningspåsen/flaskan försiktigt för att få ett homogent läkemedel.

Metod för beredning av 2,5 mg/ml koncentration:

Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injektionsvätska, lösning:

Dra upp 250 ml spädningsmedel från 500 ml spädningspåse/flaska utan PVC och injicera 250 ml Bupivacaine Noridem 5 mg/ml injektionsvätska, lösning i 500 ml spädningspåse/flaska utan PVC för att erhålla en slutlig koncentration på 2,5 mg/ml.

Skaka spädningspåsen/flaskan försiktigt för att få ett homogent läkemedel.

Bupivacaine Noridem är kompatibelt när det blandas med 0,9 % w/v (9 mg/ml) natriumkloridinjektion och Ringer-laktatlösning. Detta läkemedel får dock inte blandas med andra läkemedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Ltd.,
Evagorou & Markariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
10 65 Nicosia
Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg/ml: 60203

5 mg/ml: 60204

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-02-26

Datum för den senaste förnyelsen: 2025-12-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-07