

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bupivacaine Spinal Tung Aguettant 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller bupivakainhydroklorid (monohydrat) motsvarande 5 ml bupivakainhydroklorid.

Varje 4 ml ampull innehåller bupivakainhydroklorid (monohydrat) motsvarande 20 ml bupivakainhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar och ofärgad lösning.

pH = 4,0 till 6,0

Osmolalitet: 420 – 520 mOsm/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bupivacaine Spinal Tung Aguettant är avsett för vuxna och barn i alla åldrar.

- Spinalanestesi vid kirurgiska och obstetriska ingrepp, till exempel urologisk kirurgi och operation i nedre extremiteter som varar 1,5–3 timmar
- Operationer i nedre delen av buken som varar 1,5–3 timmar.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

Detta läkemedel ska endast användas av en läkare med erfarenhet av regionalanestesi eller under deras övervakning. Den lägsta dos som krävs för adekvat anestesi ska användas.

#### Dosering

*Vuxna och barn eller ungdomar över 40 kg*

Doserna i följande tabell 1 rekommenderas som vägledning för användning hos en genomsnittlig vuxen. Individuella variationer i tillslagstid och duration förekommer.

**Tabell 1 Dosrekommendationer**

| Indikation        | Dos ml   | Dos mg    | Tillslagstid<br>minuter<br>(cirka) | Tillslagstid<br>timmar (cirka) |
|-------------------|----------|-----------|------------------------------------|--------------------------------|
| Urologisk kirurgi | 1,5-3 ml | 7,5-15 mg | 5-8 minuter                        | 1,5-3 timmar                   |

| Indikation                                               | Dos ml | Dos mg   | Tillslagstid<br>minuter<br>(cirka) | Tillslagstid<br>timmar (cirka) |
|----------------------------------------------------------|--------|----------|------------------------------------|--------------------------------|
| Operation i nedre extremiteter, inklusive höftkirurgi    | 2-4 ml | 10-20 mg | 5-8 minuter                        | 1,5-3 timmar                   |
| Operation i nedre delen av buken (inklusive kejsarsnitt) | 2-4 ml | 10-20 mg | 5-8 minuter                        | 1,5-3 timmar                   |

Klinisk erfarenhet av doser högre än 20 mg är för närvarande inte tillgänglig.

Spinal injektion ska endast utföras efter att subaraknoidalrummet tydligt har identifierats via lumbalpunktion (klar cerebrospinalvätska kommer ut via spinalnålen eller ses under aspiration). Om bedövningen misslyckas ska endast ett nytt försök göras att administrera läkemedlet på en annan nivå av ryggmärgen, med en mindre volym av läkemedlet. En orsak till otillräcklig effekt kan vara dålig distribution av läkemedel intratekalt. Om bedövningen verkar otillräcklig kan en förändring av patientens position förbättra distributionen av den medicinska produkten.

#### *Särskilda populationer*

##### *Äldre*

Dosen ska minskas hos äldre (se avsnitt 4.4).

##### *Andra särskilda populationer*

Det finns en potentiell risk att få en ryggradsblockad som har för stor utbredning i situationer med förhöjt intraabdominalt tryck (slutet av graviditeten, ascites, obesitas).

Dosen bör i dessa fall minskas, med upp till 20–30 % hos patienter i de sena stadierna av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).

##### *Pediatrisk population*

##### *Nyfödda, spädbarn och barn upp till 40 kg*

Detta läkemedel kan användas till barn.

En av skillnaderna mellan små barn och vuxna är den relativt höga CSF-volymen hos spädbarn och nyfödda, vilket kräver en relativt större dos per kg kroppsvikt för att åstadkomma samma nivå av blockering jämfört med vuxna.

Pediatriska regionala anestesiprocedurer bör utföras av kvalificerade läkare som är bekanta med denna population och teknikerna.

Doserna i tabellen ska ses som riktlinjer för användning till pediatriska patienter. Individuella variationer förekommer. Standardläroböcker bör konsulteras för faktorer som påverkar specifik blockteknik och för individuella patientbehov. Den lägsta dosen som krävs för adekvat anestesi ska användas.

**Tabell 2 Dosrekommendationer hos nyfödda, spädbarn och barn**

| Kroppsvikt (kg) | Dos (mg/kg)     |
|-----------------|-----------------|
| <5              | 0,40–0,50 mg/kg |
| 5–15            | 0,30–0,40 mg/kg |
| 15–40           | 0,25–0,30 mg/kg |

### Administreringssätt

Endast för intratekal användning. Får ej injiceras intravaskulärt.  
Det rekommenderade injektionsstället är under L3.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Allmänna kontraindikationer relaterade till intratekal anestesi ska beaktas:

- Akut aktiv sjukdom i centrala nervsystemet såsom hjärnhinneinflammation, tumörer, poliomyelit, intrakraniell blödning.
- Pyogen infektion i huden vid eller intill platsen för lumbalpunktion.
- Spinal stenosis och aktiv sjukdom (t.ex. spondylit, tumör, tuberkulos) eller nyligen inträffat trauma (t.ex. fraktur på kotpelaren).
- Sepsis
- Perniciös anemi med subakut kombinerad degeneration av ryggmärgen.
- Kardiogen eller hypovolemisk chock.
- Koagulationsrubbningar eller pågående antikoagulantabehandling.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Intratekal anestesi ska endast utföras av läkare med nödvändig kunskap och erfarenhet. Regionala eller lokala anestesiprocedurer ska alltid utföras i ett utrymme med adekvat utrustning och bemanning. Utrustning och läkemedel för återupplivning ska finnas omedelbart tillgängliga och anestesilog ska vara konstant närvarande.

Det bör noteras att spinalbedövning ibland kan orsaka större blockad med paralys av de interkostala musklerna och diafragman, särskilt hos gravida kvinnor.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med AV-block II eller III eftersom lokalbedövning kan sänka myokardiets överledningsförmåga.

Patienter med nedsatt allmäntillstånd på grund av ålder eller andra inverkan faktorer såsom framskriden leversjukdom eller nedsatt njurfunktion kräver särskild uppmärksamhet.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) ska kontrolleras noggrant och övervakas med EKG, eftersom hjärteffekter kan vara additiva.

Intratekal anestesi kan orsaka hypotoni och bradykardi. Risken för sådana effekter kan minskas, till exempel genom injektion av en vasopressor. Hypotoni ska omedelbart behandlas intravenöst med ett sympatomimetikum, upprepat vid behov. Försiktighet bör iakttas särskilt hos patienter med förbelastningsberoende hjärtskador (d.v.s. aortastenosis).

Bupivakain kan, liksom alla lokalanestetika, orsaka akuta centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter, vid användning som leder till höga blodkoncentrationer. Detta gäller särskilt efter oavsiktlig intravaskulär administrering eller injektion i rikt vaskulariserade områden.

Ventrikulär arytm, ventrikelflimmer, plötslig kardiovaskulär kollaps och dödsfall har rapporterats i samband med höga systemiska koncentrationer av bupivakain. Höga systemiska koncentrationer förväntas inte med normala doser som används för intratekal anestesi.

En sällsynt, men allvarliga biverkningar vid spinalbedövning är förlängd eller total spinal blockad som resulterar i kardiovaskulär depression och andningsdepression. Den kardiovaskulära depressionen orsakas av omfattande sympatisk blockad som kan resultera i hypotoni och bradykardi, eller till och med hjärtsvikt. Andningsdepression kan orsakas av blockad av innerveringen av andningsmusklerna, inklusive diafragman.

Det finns en ökad risk för hög eller total ryggradsblockad, vilket resulterar i kardiovaskulär och andningsdepression, hos äldre och hos patienter i de sena stadierna av graviditet. Dosen ska därför reduceras hos dessa patienter.

I sällsynta fall kan spinalbedövning orsaka neurologisk skada med parestesi, anestesi, motorisk svaghet och förlamning. Ibland kan dessa skador vara permanenta. Neurologiska störningar, såsom multipel skleros, hemiplegi, paraplegi och neuromuskulära skador tros inte påverkas negativt av intratekal anestesi men kräver försiktighet. Innan behandling påbörjas bör nytta-riskförhållandet utvärderas.

Försiktighet ska iakttas och en noggrann bedömning ska utföras före lokalbedövning i följande fall, beroende på läkarens utvärdering och förmåga att hantera potentiella komplikationer:

- Patienter med kronisk ryggsmärta: en noggrann bedömning rekommenderas före lokalbedövning för att upptäcka potentiella kontraindikationer för användning av lokalbedövning (d.v.s. spinal stenosis).
- Patienter med redan existerande huvudvärk: en noggrann bedömning rekommenderas för att upptäcka potentiella kontraindikationer för användning av lokalbedövning (t.ex. ökat intrakraniellt tryck)
- Patienter med hypotoni: eftersom bupivakain kan förvärra hypotoni, är noggrann övervakning och lämplig behandling nödvändig och alternativa anestesialternativ kan övervägas hos patienter med redan existerande betydande hypotoni. Bupivakain ska inte användas vid allvarlig hypotoni på grund av kardiogen eller hypovolemisk chock (se avsnitt 4.3).
- Ihållande parestesier: före användning av spinalbedövning bör vårdpersonal bedöma patientens övergripande neurologiska status och överväga alternativa tillvägagångssätt om ihållande parestesier förekommer.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Bupivakain ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med andra lokalanestetika eller läkemedel som strukturellt liknar lokalanestetika av amidtyp, dvs klass IB antiarytmika, eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Specifika interaktionsstudier med lokalanestetika och klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron) har inte utförts. Försiktighet rekommenderas. (Se även avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Bupivakain passerar över till moderkakan. Även om koncentrationen av bupivakain i navelsträngen är lägre än i moderns serumkoncentrationer, förblir koncentrationerna av fritt bupivakain desamma.

Det är rimligt att anta att ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder har fått bupivakain.

Inga specifika störningar i reproduktionsprocessen har hittills rapporterats, t.ex. ingen ökad förekomst av missbildningar (se även avsnitt 5.3).

Observera att dosen bör minskas med 20-30 % för patienter i de sena stadierna av graviditet, på grund av risken för neonatal andningsdepression, hypotoni och bradykardi. (Se även avsnitt 4.4).

Bupivacain kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

### Amning

Bupivakain utsöndras i bröstmjolk i små mängder och absorberas dåligt oralt, därför förväntas inga negativa effekter hos spädbarn som ammas. Det är därför möjligt att amma efter anestesi med bupivakain.

### Fertilitet

Det finns inga data från människor och djur om effekten av bupivakain på fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Förutom den direkta anestetiska effekten kan lokalanestetika ha en mycket mild effekt på mental funktion och koordination även i frånvaro av tydlig CNS-toxicitet och kan tillfälligt försämra motorisk förmåga och uppmärksamhet.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av själva produkten kan vara svåra att särskilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. blodtryckssänkning, bradykardi, tillfällig urinretention), fall orsakade direkt (t.ex. spinalhematom) eller indirekt av nålsticket (t.ex. hjärnhinneinflammation, epiduralabscess) eller händelser i samband med cerebrospinalläckage (t.ex. postdural punkteringshuvudvärk).

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

**Tabell 3 Lista över biverkningar**

| <b>Organklass</b>                       | <b>Mycket vanliga<br/>≥1/10</b> | <b>Vanliga<br/>≥1/100 till<br/>&lt; 1/10</b> | <b>Mindre<br/>vanliga<br/>≥1/1 000 till<br/>&lt; 1/100</b> | <b>Sällsynta<br/>≥1/10 000 till<br/>&lt; 1/1 000</b>                              | <b>Mycket<br/>sällsynta<br/>&lt;<br/>1/10 000</b> | <b>Ingen känd<br/>frekvens<br/>(kan inte<br/>beräknas<br/>från<br/>tillgängliga<br/>data)</b> |
|-----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunsystemet                           |                                 |                                              |                                                            | Allergiska reaktioner, Anafylaktisk chock                                         |                                                   |                                                                                               |
| Centrala och perifera nervsystemet      |                                 | Postdural punkteringshuvudvärk               | Parestesi, pares, Dysestesi                                | Total spinal blockad, (oavsiktlig), Paraplegi, Förlamning, Neuropati, Arachnoidit |                                                   |                                                                                               |
| Hjärtat                                 | Bradykardi                      |                                              |                                                            | Hjärtstopp                                                                        |                                                   |                                                                                               |
| Blodkärl                                | Hypotoni                        |                                              |                                                            |                                                                                   |                                                   |                                                                                               |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum |                                 |                                              |                                                            | Andningsdepression                                                                |                                                   |                                                                                               |
| Magtarmkanalen                          | Illamående                      | Kräkningar                                   |                                                            |                                                                                   |                                                   |                                                                                               |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv   |                                 |                                              | Muskelsvaghet, Ryggsmärta                                  |                                                                                   |                                                   |                                                                                               |

| <b>Organklass</b>    | <b>Mycket vanliga</b><br>≥1/10 | <b>Vanliga</b><br>≥1/100 till<br>< 1/10 | <b>Mindre vanliga</b><br>≥1/1 000 till<br>< 1/100 | <b>Sällsynta</b><br>≥1/10 000 till<br>< 1/1 000 | <b>Mycket sällsynta</b><br>< 1/10 000 | <b>Ingen känd frekvens</b><br>(kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Njurar och urinvägar |                                | Urinretention,<br>Urininkontinens       |                                                   |                                                 |                                       |                                                                          |

#### Pediatrisk population

Biverkningar hos barn liknar de hos vuxna, men hos barn kan tidiga tecken på lokalanaestetisk toxicitet vara svår att upptäcka i de fall då blockaden ges under sedering eller 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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

### **Akut systemisk toxicitet**

Bupivakain kan orsaka akuta toxiska effekter av centralnervös och kardiovaskulär karaktär om det ges i hög dos, speciellt om det administreras intravaskulärt. Vid terapeutiska doser är det osannolikt att läkemedlet skulle medföra tillräckligt höga koncentrationer i blodet för att orsaka systemisk toxicitet. Vid samtidig administrering med andra lokalanaestetika kan dock systemtoxiska effekter uppträda eftersom de toxiska effekterna är additiva. Systemiska biverkningar kännetecknas av domningar i tungan, yrsel och tremor, följt av krampanfall och kardiovaskulära sjukdomar.

### **Behandling av akut systemisk toxicitet**

Om tecken på akut systemisk toxicitet eller total spinal blockad uppträder, ska injektionen av lokalbedövningen omedelbart avbrytas.

CNS-symtom (kramper, CNS-depression) måste omedelbart behandlas med lämplig luftvägs-/andningsstödande behandling och administrering av antikonvulsiva medel (barbiturater eller bensodiazepiner).

Om cirkulationsstillestånd uppstår ska omedelbar hjärt-lungräddning påbörjas. Optimal syresättning, ventilation och cirkulationsstöd samt behandling av metabol acidosis är viktigt. I händelse av hjärtstillestånd, kan återupplivningsåtgärder under en längre tid vara nödvändiga för ett lyckosamt utfall och lämplig behandling ska ges i enlighet med riktlinjer/protokoll avseende livsuppehållande behandling. Administrering av intravenös 20 % lipidemulsion ska övervägas kort efter luftvägshantering.

Vid kardiovaskulär depression (hypotension, bradykardi), ska lämplig behandling med intravenösa vätskor, en vasopressor och/eller inotropa medel övervägas. Barn ska ges doser som är anpassade efter ålder och vikt.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, ATC-kod: N01B B01

Detta läkemedel innehåller bupivakain som är ett långtidsverkande lokalbedövningsmedel av amidtyp. Bupivakain blockerar impulsledning i nerverna reversibelt genom att hämma transporten av natriumjoner genom nervmembranet. Liknande effekter kan också ses på excitatoriska membran i hjärnan och hjärtmuskeln.

Detta läkemedel är avsett för hyperbar spinalanestesi. Injektionslösningens relativa densitet är 1,026 vid 20 °C (motsvarande 1,021 vid 37 °C) och den initiala spridningen i det subarachnoidala rummet påverkas märkbart av gravitationen.

Vid spinal administrering ges en liten dos som leder till en relativt låg koncentration och kort duration.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Bupivakain har hög lipidlöslighet. Fördelningskoefficienten olja/vatten är 27,5.

Bupivakain uppvisar fullständig och bifasisk absorption från det subaraknoidala rummet med halveringstider för båda faserna på cirka 50 och cirka 400 minuter, med stora variationer. Den långsamma absorptionen är en hastighetsbestämmande faktor vid elimineringen av bupivakain, vilket förklarar varför den skenbara halveringstiden är längre än efter intravenös administrering.

Absorptionen från det subaraknoidala rummet är relativt långsam, vilket i kombination med den låga dosen som krävs för spinalbedövning ger en relativt låg maximal plasmakoncentration (cirka 0,4 mg/l per 100 mg).

Efter intravenös administrering är total plasmaclearance cirka 0,58 l/min, distributionsvolym vid steady-state cirka 73 l, halveringstid vid elimination 2,7 timmar och hepatisk extraktionsratio cirka 0,40. Bupivakain metaboliseras nästan helt i levern, framförallt 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 förblir densamma hos modern och fostret. Den totala plasmakoncentrationen blir dock lägre hos fostret som har en lägre proteinbindningsgrad.

Farmakokinetiken hos barn liknar den hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut och subkronisk toxicitet, visade icke-kliniska data inte några särskilda risker utöver de som redan rapporterats på andra ställen i detta dokument.

Den mutagena och karcinogena potentialen för bupivakain har inte fastställts.

Bupivakain passerar placentan. I reproduktionstoxikologiska studier noterades minskad överlevnad hos avkommor hos råttor och embryodödlighet noterades hos kaniner vid flera gånger högre doser av bupivakain än vid den maximala rekommenderade dagliga dosen hos människor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glukosmonohydrat  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej tillämpligt.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år  
Detta läkemedel måste användas omedelbart efter öppnande.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Glasampull fylld med 4 ml. Varje ampull är individuellt förpackad i en förseglad blisterförpackning med ett avdragbart blisterlock. Utsidan av ampullerna är steril. Box med 5 ampuller.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Instruktion för användning:

Produkten ska kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Endast klar och färglös lösning fri från partiklar eller fällningar ska användas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Laboratoire Aguettant  
1 rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

65622

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**