

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bupivacaine Spinal Tung Grindeks 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 5 mg bupivakainhydroklorid (vattenfri).

- 5,28 mg bupivakainhydrokloridmonohydrat motsvarande 5 mg vattenfri bupivakainhydroklorid
- vattenfri glukos, motsvarande 80 mg glukosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

En klar, färglös lösning, utan synliga partiklar.

Lösningens pH är 4,0 till 6,0.

Osmolalitet: 460-486 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Spinalanestesi vid kirurgiska och obstetriska ingrepp, exempelvis urologisk kirurgi och kirurgi i nedre extremiteter som varar 2-3 timmar samt bukkirurgi som varar 45-60 minuter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Bupivacaine Spinal Tung Grindeks ska endast användas av läkare med erfarenhet av regionalanestesi eller under deras överinseende. Lägsta dos som krävs för adekvat anestesi ska användas.

Doserna i tabell 1 nedan är rekommendationer avsedda som riktlinjer för användning hos en genomsnittlig vuxen. Individuella variationer avseende tillslag och duration förekommer. Dosen ska reduceras hos äldre och patienter i sent stadium av graviditet.

Tabell 1 Doseringsrekommendationer

Indikation	Dos ml	Dos mg	Tillslagstid minuter (cirka)	Duration timmar (cirka)
Urologisk kirurgi	1,5-3 ml	7,5-15 mg	5-8 minuter	2-3 timmar
Kirurgi i nedre extremiteter, inklusive höftkirurgi	2-4 ml	10-20 mg	5-8 minuter	2-3 timmar
Bukkirurgi (inklusive kejsarsnitt)	2-4 ml	10-20 mg	5-8 minuter	45-60 minuter

Klinisk erfarenhet av doser över 20 mg är för närvarande inte tillgängliga.

Spinal injektion ges först efter att subarahnoidalrummet klart har identifierats via lumbalpunktion (klar cerebrospinalvätska kommer ut via spinalnålen eller ses vid aspirering) Vid misslyckad anestesi ska endast ett nytt försök göras att administrera läkemedlet som då ges på en annan nivå av ryggmärgen och med en mindre volym. En orsak till otillräcklig effekt kan vara att läkemedlet fördelats dåligt intratekalt. Om anestesi förefaller otillräcklig kan detta avhjälpas genom att patientens position ändras.

Nyfödda, spädbarn och barn upp till 40 kg

Bupivacaine Spinal Tung Grindeks 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 högre dos per kg för att åstadkomma samma nivå av blockad jämfört med hos vuxna.

Regionalanestesi på barn ska utföras av läkare med erfarenhet av denna population och dessa tekniker.

Doserna i tabellen ska ses som riktlinjer för användning i den pediatriiska populationen. Individuella variationer förekommer. Standardhandböcker ska konsulteras angående faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientbehov. Lägsta dos som krävs för adekvat anestesi ska användas.

Doseringsrekommendationer för 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. Rekommenderat injektionsställe 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 i samband med intratekal anestesi ska beaktas:

- Akut aktiv sjukdom i centrala nervsystemet såsom meningit, tumörer, poliomyelit och intrakraniell blödning
- Pyogen infektion i huden vid eller nära det lumbala punktionsstället
- Spinalstenos och aktiv sjukdom (t.ex. spondylit, tumör, tuberkulos) eller nyligt trauma (t.ex. fraktur i ryggraden)
- Sepsis
- Perniciös anemi med subakut degenerering av ryggmärgen
- Kardiogen chock, hypovolemisk chock och hjärtsvikt
- Koagulationsrubbningar eller pågående antikoagulationsbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Intratekal anestesi ska endast utföras av läkare med nödvändig kunskap och erfarenhet.

Regional eller lokal anestesi ska alltid utföras i utrymmen med adekvat utrustning och bemanning.

Utrustning och läkemedel för återupplivning ska finnas omedelbart tillgängliga och anestesilog ska vara konstant närvarande.

Det bör noteras att spinal anestesi ibland kan orsaka större blockad med paralys av interkostalmuskler och diafragman, särskilt hos gravida kvinnor.

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

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

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

Intratekal anestesi kan leda till hypotension och bradykardi. Risken för sådana effekter kan reduceras, exempelvis genom injektion av en vasopressor. Hypotension ska behandlas omedelbart intravenöst med en sympatomimetika, som upprepas vid behov.

Liksom alla lokalanestetiska medel kan bupivakain orsaka akuta centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter, vid användning som leder till höga koncentrationer i blodet. Detta gäller särskilt efter oavsiktlig intravaskulär injektion eller injektion i rikt vaskulariserade områden.

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

En sällsynt men allvarlig biverkning vid spinalanestesi är utbredd eller total spinal blockad som resulterar i kardiovaskulär depression och andningsdepression. Den kardiovaskulära depressionen orsakas av omfattande sympatisk blockad som kan resultera i hypotension och bradykardi, eller till och med hjärtsvikt. Andningsdepression kan orsakas av blockad av innerveringen av andningsmusklerna, inklusive diafragma.

En ökad risk för hög eller total spinal blockad, som resulterar i kardiovaskulär depression och andningsdepression, föreligger hos äldre patienter och patienter i sena stadier av graviditet. Dosen ska därför sänkas för dessa patienter.

I sällsynta fall kan spinalanestesi ge upphov till neurologisk skada som resulterar i 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 ska nytta-riskförhållandet utvärderas.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull, dvs. 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 medel som är strukturellt lika lokalanestetika av amidtyp, t.ex. klass IB-antiarytmika, eftersom de toxiska effekterna är additiva.

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det är rimligt att anta att ett stort antal gravida kvinnor och fertila kvinnor har givits bupivakain.

Inga specifika reproduktionstoxikologiska effekter, t.ex. ökad missbildningsfrekvens, har rapporterats

hittills (se även avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper).

Observera dock att dosen ska reduceras med 20-30 % hos patienter i sena stadier av graviditet på grund av risken för andningsdepression, hypotension och bradykardi hos det nyfödda barnet. (Se även avsnitt 4.4).

Bupivakain passerar placenta. Även om koncentrationen av bupivakain i navelsträngsblodet är lägre än moderns serumkoncentrationer är den fria bupivakainkoncentrationen densamma.

Amning

Bupivakain utsöndras i små mängder i bröstmjolk och absorberas i ringa utsträckning oralt. Biverkningar hos ammade spädbarn förväntas därmed inte. Det är därför möjligt att amma efter anestesi med bupivakain. Baserat på de senaste uppgifterna i litteraturen kan mödrar med fullgångna eller äldre spädbarn generellt amma så snart de är vakna, stabila och alerta. Prematura spädbarn och spädbarn med risk för apné, hypotoni och hypotension, som kan vara mer känsliga för små mängder bupivakain, ska observeras noga, särskilt under de första 24 timmarna efter att modern fått bupivakain.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förutom den direkt anestetiska effekten kan lokalanestetika ha en mycket svag effekt på mental förmåga och koordination även vid avsaknad av uppenbar CNS-toxicitet och kan orsaka tillfällig nedsättning av den motoriska förmågan och uppmärksamheten.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som orsakas av själva läkemedlet kan vara svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. blodtryckssänkning, bradykardi, tillfällig urinretention), fall direkt orsakade av nålsticket (t.ex. spinalhematom) eller indirekt orsakade av nålsticket (t.ex. meningit, epiduralabscess) eller fall som hör samman med cerebrospinalt läckage (t.ex. postdural punkteringshuvudvärk).

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

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvenserna är ordnade enligt följande: 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).

Organklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Postdural punkteringshuvudvärk
	Mindre vanliga	Parestesi, pares, dysestesi
	Sällsynta	Total spinal blockad (oavsiktlig), paraplegi, förlamning, neuropati, araknoidit
Hjärtat	Mycket vanliga	Hypotension, bradykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinretention, urininkontinens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsvaghet, ryggsmärta

Pediatrisk population

Biverkningarna hos barn liknar dem hos vuxna, men hos barn kan tidiga tecken av lokalanestetisk toxicitet vara svår att upptäcka i de fall där 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 via till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: 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 lokalanestetika kan dock systemtoxiska effekter uppträda eftersom de toxiska effekterna är additiva. Systembiverkningar kännetecknas av domning i tunga, ostadighetskänsla, 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 administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas.

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

Om cirkulationsstillestånd uppstår ska hjärt-lungräddning sättas in omedelbart. Optimal syresättning, ventilation och cirkulationsstöd samt behandling av acidosis är viktiga. Vid 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 strax efter luftvägshantering.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, ATC-kod: N01B B01

Bupivacaine Spinal Tung Grindeks innehåller bupivakain, som är ett långverkande lokalanestetikum av amidtyp. Bupivakain blockerar impulsledningen i nerverna reversibelt genom att hämma transporten av natriumjoner genom nervmembranet. Liknande effekter kan även ses på excitatoriska membran i hjärna och hjärtmuskel.

Bupivacaine Spinal Tung Grindeks 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

subaraknoidalrummet påverkas i hög grad av gravitationen.

Vid spinal administrering ges en liten dos som leder till en relativt låg koncentration och kort duration. Bupivacaine Spinal (utan glukos) ger en mindre förutsägbar blockad, med en längre duration jämfört med Bupivacaine Spinal Tung Grindeks (med glukos).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Bupivakain uppvisar fullständig och bifasisk absorption från subaraknoidalrummet med halveringstider för de båda faserna på cirka 50 och 400 minuter, med stora variationer. Den långsamma absorptionsfasen är den hastighetsbestämmande faktorn i eliminationen av bupivakain, vilket förklarar varför den skenbara halveringstiden är längre vid subaraknoidal administrering än vid intravenös administrering.

Absorption från subaraknoidalrummet är relativt långsam, vilket, i kombination med den låga dosen som krävs för spinalanestesi, ger en relativt låg maximal plasmakoncentration (cirka 0,4 mg/ml per 100 mg som injicerats).

Efter intravenös administrering är totalt plasmaclearance cirka 0,58 l/minut, distributionsvolymen vid steady-state cirka 73 l, halveringstiden vid elimination 2,7 timmar och hepatisk extraktionsratio cirka 0,40. 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 obundet mepivakain blir densamma hos modern och fostret. Totala plasmakoncentrationen blir dock lägre hos fostret som har en lägre proteinbindningsgrad.

Farmakokinetiken för 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 i andra avsnitt i detta dokument.

Mutagen och karcinogen potential för bupivakain har inte fastställts.

Bupivakain passerar placentan. I reproduktionstoxikologiska studier noterades minskad överlevnad hos avkommor till rättor och embryodödlighet 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 (epiduralinfusion) vid födsel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukosmonohydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Tillsatser till spinala lösningar rekommenderas ej.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av hydrolytiskt färglöst borosilikatglas med en brytpunkt. Ampullerna ligger i ett inlägg som förpackats i en kartong.

Förpackningsstorlek: 5 ampuller.

6.6 Särskilda förvaringsanvisningar

Lösningen ska användas omedelbart efter öppnande.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53,
Riga, LV-1057,
Lettland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62582

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-11-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-25