

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Hevicain Spinal Tung 5 mg/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 5 mg bupivakainhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: natrium, glukosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hevicain Spinal Tung 5 mg/ml injektionsvätska, lösning är avsett för vuxna och barn i alla åldrar.

Spinal analgesi.

Intratekal (subaraknoidal, spinal) anestesi vid kirurgiska ingrepp och obstetriska undersökningar, t ex urologisk kirurgi och kirurgi i nedre extremiteterna (inklusive höftkirurgi) och bukkirurgi (inklusive kejsarsnitt) som varar 1,5 – 3 timmar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn över 12 år:

Doserna i tabellen ska betraktas som riktlinjer för vuxna och doseringen ska anpassas till den enskilda patienten. Värdena speglar det förväntade genomsnittliga dosintervall som krävs. Standardhandböcker bör konsulteras angående faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientbehov.

Läkarens erfarenhet och kännedom om patientens fysiska tillstånd är viktigt vid beräkning av den dos som krävs. Den lägsta dos som krävs för adekvat anestesi ska användas. Individuella variationer för tillslag och duration förekommer och omfattningen av spridningen av anestesi kan vara svår att förutsäga, men kommer att påverkas av volymen av det använda läkemedlet, speciellt vid användning av isobar lösning.

Dosen ska reduceras hos äldre och patienter i sent stadium av graviditet (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dos för vuxna				
Indikation	Dos		Tillslagstid	Duration
	ml	mg	min	Timmar (ca)

Urologisk kirurgi	1,5 – 3 ml	7,5 – 15 mg	5 – 8 min	1,5 – 3 timmar
Kirurgi i nedre extremiteter, inklusive höftkirurgi	2 – 4 ml	10 – 20 mg	5 – 8 min	1,5 – 3 timmar
Bukkirugi (inkl. kejsarsnitt)	2 – 4 ml	10 – 20 mg	5 – 8 min	1,5 – 3 timmar

Pediatrisk population

Nyfödda, spädbarn och barn upp till 40 kg

Hevicain Spinal Tung kan användas hos 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 vuxna.

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

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

Dosrekommendationer för nyfödda, spädbarn och barn	
Kroppsvikt (kg)	Dos (mg/kg)
< 5	0,40 – 0,50 mg/kg
5 till 15	0,30 – 0,40 mg/kg
15 till 40	0,25 – 0,30 mg /kg

Administreringsätt

Endast för intratekal användning.

Spinal injektion.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot bupivakainhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot lokanestetika av amidtyp
- Intravenös regional analgesi (Biers blockad), eftersom läckage av bupivakain till cirkulationen kan orsaka akut toxicitet

Generella kontraindikationer vid intratekal anestesi inkluderar:

- Akuta aktiva centralnervösa sjukdomar t ex meningit, tumörer, poliomyelit, intrakraniell blödning, förhöjt eller misstanke om förhöjt intrakraniellt tryck.
- Spinalstenos och aktiv sjukdom (t ex spondylit, tuberkulos, tumör) eller trauma nyligen (t ex fraktur i ryggraden).
- Blodförgiftning
- Perniciös anemi med subakut kombinerad degeneration av ryggmärgen.
- Pyogen hudinfektion vid eller i närheten av det lumbala punktionsstället
- Kardiogen eller hypovolemisk chock och hjärtinsufficiens.
- Koagulationsrubbningar eller pågående antikoagulantabehandling
- Specifik kardiovaskulär sjukdom av myokardiellt, ischemiskt eller valvulärt ursprung, om det medicinska ingreppet som ska utföras kräver anestesi ända till T6.

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

Intravenös ingång bör skapas t ex intravenös kanyl sätts, innan spinalanestesi inleds. Läkaren ska iaktta nödvändiga åtgärder för att undvika intravaskulär injektion och ha lämplig utbildning och kunskap om diagnos och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet och andra komplikationer (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Spinal injektion ska bara utföras efter att subaraknoidalrummet är klart identifierat via lumbalpunktion.

Som alla lokalanestetika kan bupivakain vid höga plasmakoncentrationer orsaka akuta centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering eller administrering i rikt vaskulariserade områden.

Ventrikulär arytm, ventrikelflimmer, plötslig kardiovaskulär kollaps och död har rapporterats i samband med höga systemkoncentrationer av bupivakain. Höga systemkoncentrationer förväntas inte vid de normala doser som används vid intratekal anestesi.

Om regional anestesi är indicerat hos patienter med angina pectoris eller tidigare hjärtinfarkt är epiduralanestesi ofta att föredra, då svår hypotension lättare kan hanteras till följd av den längre tillslagstiden. Alternativt kan spinal analgesi ges via subaraknoidal kateter som möjliggör gradvis ökning av analgesin.

Även om regional analgesi ofta är den optimala anestesimetoden kräver vissa patienter speciell uppmärksamhet för att minimera risken för allvarliga biverkningar:

- Äldre patienter och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Acidosis eller hypoxi hos patienter ökar risken för och allvarlighetsgraden av centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter.
- Patienter i sena stadier av graviditet
- Patienter med partiellt eller fullständigt AV-block, eftersom lokalanestetika kan undertrycka hjärtats konduktivitet.
- Patienter med långt framskriden leversjukdom eller nedsatt njurfunktion.
- Patienter med hypovolemi kan utveckla plötslig och allvarlig hypotension vid intratekal anestesi, oavsett vilket lokalanestetikum som används. Hypotension som setts efter spinalanestesi hos vuxna är inte vanlig hos barn under 8 år.
- Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (amiodaron) bör övervakas noga, och EKG-monitorering ska övervägas eftersom hjärtpåverkan kan vara additiv (se avsnitt 4.5).

En ovanlig, men allvarlig biverkning av spinalanestesi är utbredd eller total spinalblockad 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 andningsmuskulaturen, inklusive diafragma.

En ökad risk för utbredd eller total spinal blockad föreligger hos äldre patienter och patienter i sena stadier av graviditet. Dosen bör därför reduceras för dessa patienter.

Spinalanestesi kan leda till hypotension och bradykardi. Risken för sådana effekter kan reduceras t ex genom injektion av en kristalloid eller kolloid lösning eller av en vasopressor.

Hypotension är vanlig hos patienter med hypovolemi på grund av blödning eller dehydrering och hos patienter med aortocaval ocklusion på grund av abdominala neoplasmer eller stor uterus i sena stadier av graviditeten. Hypotension tolereras dåligt av patienter med kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom.

I sällsynta fall kan spinalanestesi ge upphov till neurologisk skada som resulterar i parestesier, 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 spinalanestesi men försiktighet bör iakttas. Innan behandling påbörjas bör risk/nyttabalansen utvärderas.

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 (t ex lidokain) eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Specifika interaktionsstudier med bupivakain och lokala antiarytmika klass III (t ex amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Cimetidin reducerar clearance av bupivakain vilket kan resultera i ökad risk för toxicitet av bupivakain.

Samtidig användning av bupivakain och verapamil kan resultera i hjärtblock.

Samtidig användning av bupivakain och propofol kan resultera i ökad hypnotisk effekt av propofol.

Samtidig användning av bupivakain och ACE-hämmare kan resultera i bradykardi och hypotension med medvetslöshet som följd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kan användas. Ett stort antal kvinnor i fertil ålder antas ha blivit behandlade med bupivakain. Observera dock att dosen bör reduceras med 20–30 % för patienter i sena stadier av graviditet pga. risken för andningsdepression, hypotension och bradykardi hos det nyfödda barnet (se avsnitt 4.4). Bupivakain passerar placenta. Även om koncentrationen av bupivakain i navelsträngsblodet är lägre än moderns serumkoncentrationer är den fria bupivakainkoncentrationen densamma.

Amning

Hevicain Spinal Tung kan användas vid amning. Bupivakain passerar över i bröstmjolk men i så små mängder att påvekan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

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

Biverkningsprofilen för Hevicain Spinal Tung liknar profilen för andra intratekalt administrerade långtidsverkande lokalanestetika. Biverkningar orsakade av läkemedlet i sig kan vara svåra att urskilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t ex hypotension, bradykardi och tillfällig urinretention), reaktioner direkt orsakade av injektionen (t ex spinalt hematoma) eller indirekt (t ex

meningit, epiduralabscess) av nålsticket eller reaktioner som hör samman med cerebrospinalt läckage (t ex postdural punkteringshuvudvärk).

Biverkningar anges med följande frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Postdural punkteringshuvudvärk
	Mindre vanliga	Parestesi, pares, dysestesi
	Sällsynta	Oavsiktlig total spinal blockad, paraplegi, förlamning, neuropati, araknoidit
Hjärtat	Mycket vanliga	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
Blodkär	Mycket vanliga	Hypotension

Pediatrisk population

Biverkningar hos barn liknar dem hos vuxna, men hos barn kan tidiga tecken på 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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering är: Hypotension. Bradykardi. Arytmi. CNS-påverkan.

Akut systemisk toxicitet

Vid terapeutiska doser är det osannolikt att Hevicain Spinal Tung skulle medföra så höga koncentrationer i blodet som skulle resultera i systemisk toxicitet. Vid samtidig administrering av andra lokalanestetika kan dock systemtoxiska effekter uppträda eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Behandling

Om det förekommer tecken på akut systemisk toxicitet eller total spinalblockad ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas. Behandling ska ges för att upprätthålla god ventilation, syretillförsel och cirkulation.

Syrgas ges alltid. Vid behov intubation och kontrollerad andning.

Vid cirkulationssvikt ska hjärt-lungräddning omedelbart inledas. T ex dobutamin i.v. och eventuellt noradrenalin i.v. (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e minut, i svårare fall under hemodynamisk monitorering). Optimal syretillförsel, ventilation och cirkulationsstabilisering samt behandling av acidosis är av yttersta vikt.

Vid kardiovaskulär depression (hypotension, bradykardi) ska vasopressor (helst med inotrop effekt) ges, t ex efedrin 5 – 10 mg i.v. och vid behov kan dosen upprepas efter 2 – 3 minuter. Det kan också vara nödvändigt att ge vätska intravenöst. Dosen av efedrin till barn ska justeras efter ålder och vikt.

Vid kramper på grund av systemisk toxicitet bör behandlingen inriktas till att bibehålla syretillförsel, stoppa kramper och underlätta cirkulation. Syre ska tillföras och ventilation assisteras om nödvändigt (med mask och andningsballong eller trakeal intubering). Om kramperna inte upphör spontant inom 15 – 20 sekunder ska antikonvulsiva medel ges intravenöst. Efter administrering av tiopentalnatrium 1 – 3 mg/kg upphör kramperna snabbt. Alternativt kan diazepam 0,1 mg/kg ges intravenöst, även om effekten är långsam. Långvariga kramper kan äventyra patientens andning och syretillförsel. I dessa fall borde kramperna upphöra snabbt efter en injektion av muskelavslappnande medel (t ex suxametonium 1 mg/kg) så att andning och syretillförsel kan kontrolleras. Endotrakeal intubering bör övervägas i dessa fall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, ATC-kod: N01B B01

Verkningsmekanism

Hevicain Spinal Tung innehåller bupivakain som är ett lokalanestetikum av amidtyp. Bupivakain blockerar impulsledningen i nervsystemet reversibelt genom att hämma transport av natriumjoner genom nervmembranet.

Farmakodynamisk effekt

Hevicain Spinal Tung är hyperbar och avsedd för spinalanestesi och den initiala spridningen i det subarahnoidala rummet påverkas av gravitationen. Vid spinal administrering ges en liten dos som leder till en relativt låg koncentration och kort duration. Bupivakain injektionsvätska utan glukos ger mindre förutsägbart blockad, men längre duration än Hevicain Spinal Tung med glukos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bupivakain har ett pKa på 8,2 och fördelningskoefficient på 346 (25 °C n-oktanol/fosfatbuffert pH 7,4). Metaboliterna har lägre farmakologisk aktivitet än bupivakain. Bupivakain uppvisar komplett och bifasisk absorption från subarahnoidala rummet med halveringstider för de båda faserna i ungefärliga storleksordningen 50 och 408 minuter. Den långsamma absorptionsfasen är den hastighetsbestämmande faktorn i eliminationen av bupivakain vilket förklarar varför den skenbara halveringstiden är längre vid subarahnoidal administrering än vid intravenös administrering. På grund av den låga dosen som behövs vid spinalanestesi är koncentrationen av bupivakain i blodet efter intratekal blockad låg, jämfört med koncentrationer vid andra regionalanestetiska procedurer. Ökningen i plasmakoncentration är generellt ca 0,4 mg/l för varje 100 mg injicerat. Detta betyder att en dos på 20 mg ger en plasmakoncentration av ca 0,1 mg/l.

Distribution

Efter intravenös administrering har bupivakain en total plasmaclearance på 0,58 l/minut och distributionsvolymen i steady-state är ca 73 l, terminala halveringstiden vid elimination är 2,7 timmar och hepatiskt extraktionsratio ca 0,38. Det är huvudsakligen bundet till alfa-1-glykoprotein i syreform

i plasma med en proteinbindning på 96 %. Clearance av bupivakain sker huvudsakligen genom metabolisering i levern och påverkas av ändringar i leverenzymernas aktivitet och blodcirkulationen i levern.

Bupivakain passerar placenta lätt och jämvikt med den obundna koncentrationen etableras snabbt. Graden av plasmabindning är lägre hos fostret än hos modern vilket resulterar i lägre total plasmakoncentration hos fostret.

Metabolism

Bupivakain metaboliseras nästan helt i levern, i huvudsak genom aromatisk hydroxylering till 4-hydroxi-bupivakain och N-dealkylering till pipercolylxylin (PPX), vilka båda medieras genom cytokrom P4503A4.

Eliminering

Ca 1 % av bupivakain utsöndras oförändrat i urinen inom 24 timmar och ungefär 5 % som PPX. Plasmakoncentrationer av PPX och 4-hydroxi-bupivakain under och efter kontinuerlig tillförsel av bupivakain är låg jämfört med modersubstansen.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos barn liknar den hos vuxna.

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

Glukosmonohydrat

Natriumhydroxid (för pH justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

5 år

Lösningen ska användas direkt efter att ampullen brutits.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga speciella förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull i blister: 5 x 4 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala produkter ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering så länge som lösningen och dess förpackning gör det möjligt. Lösningen får inte användas om den är missfärgad, grumlig eller innehåller partiklar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57470

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-08-12
Datum för förnyat godkännande: 2024-06-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-09