PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Marcain adrenalin 2,5 mg/ml och 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning
Marcain adrenalin 5 mg/ml och 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Marcain adrenalin injektionsvätska innehåller bupivakainhydroklorid och adrenalin 2,5 mg + 5 mikrogram respektive 5 mg + 5 mikrogram.

Hjälpämne(n) med känd effekt:
Natrium 3.3 mg/ml
Natriummeta-bisulfat (E 223) 0.5 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Marcain adrenalin 2,5 mg/ml och 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning
- Kirurgisk anestesi hos vuxna och barn över 12 års ålder
- Akut smärtlindring hos vuxna, spädbarn och barn över 1 års ålder

Marcain adrenalin 5 mg/ml och 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning
- Kirurgisk anestesi hos vuxna och barn över 12 års ålder
- Akut smärtlindring hos vuxna och barn över 12 års ålder

4.2 Dosering och administreringssätt

Marcain adrenalin ska endast användas av läkare med erfarenhet av regionalanestesi eller under dennes övervakning. Lägsta möjliga dos för adekvat anestesi ska eftersträvas.

För att förhindra accidentella intravaskulära injektioner är det viktigt att stor försiktighet iakttas. Noggrann aspirering innan och under injektion av huvuddosen rekommenderas. Huvuddosen ska injiceras långsamt, 25-50 mg/minut eller i avdelade doser under kontinuerlig verbal kontakt med patienten och kontroller av hjärtfrekvens. Vid epidural injektion rekommenderas en testdos på 3-5 ml Marcain adrenalin. En oavsiktlig intravaskulär injektion kan t ex ge en tillfällig ökning av hjärtfrekvensen och en oavsiktlig intratekal injektion kan ge tecken på spinalblockad. Om toxiska symtom uppstår ska injektionen omedelbart avbrytas.

OBS! Risken för systemiska effekter av adrenalin med större volymer av adrenalininnehållande lösningar bör beaktas. Marcain med adrenalin ska inte användas för

epiduralblockad vid förlossning (annat än som testdos) eftersom fördelarna med tillsats av adrenalin inte visat sig överväga riskerna.

Nedanstående doser är riktlinjer och doseringen ska anpassas efter blockadens utbredning och patientens allmäntillstånd.

Vid *kontinuerlig epiduralanestesi* ges initialt Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrogram/ml 20 ml (50 mg bupivakainhydroklorid), sedan Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrogram/ml 6-10-16 ml (15-25-40 mg bupivakainhydroklorid) var 4-6 timme beroende på önskat antal bedövade segment och patientens ålder.

Vid *interkostalblockad* ges Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml 2-3 ml (10-15 mg bupivakainhydroklorid) per interstitium.

Stora blockader vid operativa ingrepp (till exempel epidural-, sakral- och plexus brachialisanestesi): Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml 15-20-30 ml (75-100-150 mg bupivakainhydroklorid).

Obstetrisk anestesi
Pudendusblockad (på varje sida): Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrogram/ml eller Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml 5-10 ml (12,5-50 mg bupivakainhydroklorid).
Vid *epiduralblockad* (för kejsarsnitt): Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml 15-30 ml (75-150 mg bupivakainhydroklorid).

Högsta rekommenderade doser
Marcain adrenalin 2,5 mg/ml + 5 mikrogram/ml: 60ml (150 mg bupivakainhydroklorid).
Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml: 30 ml (150 mg bupivakainhydroklorid).

Den högsta rekommenderade dosen vid ett och samma tillfälle beräknas efter 2 mg per kg kroppsvikt och är högst 150 mg inom en fyratimmarsperiod. Maximalt tillåten dos under ett dygn är 400 mg. Totaldosen måste korrigeras ned hänsyn till patientens ålder, konstitution och övriga relevanta omständigheter.

Pediatriska patienter i åldern 1 till 12 år
Säkerhet och effekt för Marcain adrenalin 5 mg/ml och 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning för barn i åldern < 12 år har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgänglig. Det kan vara lämpligare att ge lägre styrkor till barn i åldern 1-12 år.

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 pediatriska populationen. Individuella variationer förekommer. Hos barn med hög kroppsvikt är oftast en gradvis minskning av dosen nödvändig och bör baseras på den ideala kroppsvikten. Standardhandböcker bör konsulteras angående faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientbehov.

Den lägsta dos som krävs för adekvat anestesi bör användas.

Durationen kan förlängas med adrenalininnehållande lösningar.

OBS! Risken för systemiska effekter av adrenalin med större volymer av adrenalininnehållande lösningar bör beaktas.

Tabell 1. Dosrekommendationer för barn i åldern 1 till 12 år

	Konc. mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg	Tillslag min	Effekt-duration timmar
AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativ)					
Kaudal epidural administrering	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbal epidural administrering	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Torakal epidural administrering[a)]	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

a) Torakala epiduralblockader måste ges i stegvis ökande doser tills önskad anestesinivå uppnås.

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

För att undvika intravaskulär injektion, bör aspiration upprepas före och under administrering av huvuddosen. Denna bör injiceras långsamt i stegvis ökande doser, särskilt vid lumbal och torakal epidural administrering, medan patientens vitala funktioner observeras oavbrutet och noggrant.

Säkerhet och effekt för Marcain adrenalin för barn i åldern <1 år har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgänglig.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnena, natriummetabisulfat, lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne. Bupivakain ska inte användas vid intravenös regional anestesi (Biers blockad).
Bupivakain ska inte användas vid epiduralanestesi till patienter med uttalad hypotension såsom vid kardiogen och hypovolemisk chock.

Injektion av adrenalininnehållande bupivakain i områden med ändartärer (t.ex. penisblockad, Oberstblockad) kan orsaka ischemisk vävnadsnekros.

4.4 Varningar och försiktighet

Regional- eller lokalanestetiska ingrepp, förutom de av mest trivial karaktär, ska alltid utföras i närhet till återupplivningsutrustning. Inför stora blockader bör en intravenös kanyl sättas innan det lokalanestetiska läkemedlet injiceras.

Rapporter har inkommit om hjärtstillestånd eller dödsfall vid användande av bupivakain vid epiduralanestesi eller perifer nervblockad. I vissa fall har återupplivning varit svår eller omöjlig trots adekvat behandling.

Omfattande perifera nervblockader kan medföra att stora volymer lokalanestetika administreras till rikt vaskulariserade områden, ofta i närheten av stora blodkärl. I dessa fall

föreligger en ökad risk för intravaskulär injektion och/eller systemabsorption vilket kan leda till höga plasmakoncentrationer. Som alla lokalanestetiska medel kan bupivakain orsaka akuta centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter vid användning som leder till höga koncentrationer i blodet. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering eller administrering i rikt vaskulariserade områden.

Vissa regionalanestesitekniker kan vara förknippade med allvarliga biverkningar enligt följande:

- Epiduralanestesi kan orsaka kardiovaskulär depression, speciellt vid samtidig hypovolemi. Försiktighet ska därför iakttas hos patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion.
- Retrobulbära injektioner kan i sällsynta fall nå det kraniala subaraknoidalrummet och orsaka t ex tillfällig blindhet, kardiovaskulär kollaps, apné och konvulsioner. Dessa symtom måste behandlas genast.
- Retro- och peribulbära injektioner med lokalanestetika medför en viss risk för kvarstående okulär muskeldysfunktion. Huvudsakliga orsaker är traumatiska nervskador och/eller lokala toxiska effekter på muskler och/eller nerver av injicerat lokalanestetikum. Omfattningen av dessa vävnadsskador beror på traumats storlek, lokalanestetikans koncentration och hur länge vävnaden exponerats för lokalanestetika. Av denna anledning bör lägsta effektiva dos väljas. Vasokonstriktorer kan förvärra vävnadsreaktioner och bör endast användas då det är indicerat. Oavsiktliga intravaskulära injektioner i huvud- och halsregionerna kan orsaka cerebrala symtom redan vid låga doser.
- Paracervikalblockad kan ibland orsaka bradykardi/takykardi hos fostret och fostrets hjärtrytm måste övervakas noga.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med AV-block II eller III eftersom lokalanestetika kan sänka myokardiets överledningsförmåga. Även äldre samt patienter med allvarlig leversjukdom, kraftigt sänkt njurfunktion, patienter i sent skede av graviditeten eller med generellt nedsatt allmäntillstånd kräver speciell uppmärksamhet.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t ex amiodaron) bör stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering övervägas eftersom hjärteffekterna av bupivakain och klass III antiarytmika kan vara additiva.

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

Adrenalininnehållande lösningar bör användas med försiktighet hos patienter med allvarlig eller obehandlad hypertension, dåligt kontrollerad tyreotoxikos, ischemisk hjärtsjukdom, AV-block, cerebrovaskulär insufficiens, framskriden diabetes och andra sjukdomstillstånd som kan förvärras av adrenalin. Försiktighet bör också tillämpas vid användning i perifera kroppsdelar såsom fingrar, eller kroppsdelar som av annan anledning har låg blodtillförsel. Vid administrering av stora doser bör risken för systemeffekter av adrenalin beaktas.

Fall av QTc-förlängning och torsade de pointes har rapporterats efter administrering av adrenalin till patienter med medfött (kongenitalt) långt QT-syndrom eller katekolaminerg polymorf ventrikulär takykardi.

Efter marknadsföring har rapporter inkommit om kondrolys hos patienter som fått kontinuerlig intraartikulär infusion av lokalanestetika postoperativt. För majoriteten av de rapporterade fallen har det rört sig om kondrolys i axelleden. Ett kausalt samband har inte kunnat fastställas pga flera bidragande faktorer samt inkonsekvens i den vetenskapliga litteraturen gällande verkningsmekanismen. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för Marcain adrenalin.

Leverdysfunktion, med reversibla ökningar av aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), alkaliskt fosfatas (ALP) och bilirubin har observerats i enstaka fall efter upprepade injektioner eller långvariga infusioner med bupivakain. Omedelbar utsättning av bupivakain har gett en snabb klinisk förbättring. Om tecken på leverdysfunktion observeras under administrering av bupivakain ska läkemedlet sättas ut. (Se avsnitt 4.8)

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Marcain för barn i åldern < 1 år har inte fastställts. Endast begränsad mängd data finns tillgänglig.

Säkerhet och effekt för Marcain adrenalin 5 mg/ml och 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning för barn i åldern < 12 år har inte fastställts.

Användning av bupivakain för intraartikulär blockad hos barn i åldern 1 till 12 år har inte dokumenterats.

Användning av bupivakain för stor nervblockad hos barn i åldern 1 till 12 år har inte dokumenterats.

Vid epiduralanestesi bör barn ges stegvis ökande doser i proportion till deras ålder och vikt, eftersom i synnerhet epiduralanestesi i torakal nivå kan resultera i svår hypotoni och nedsatt andningsfunktion.

Marcain adrenalin innehåller natriumklorid och natriummeta-bisulfit

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

Natriummeta-bisulfit (E 223) Kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bupivakain ska användas med försiktighet tillsammans med andra lokalanestetika eller klass IB antiarytmika då de systemtoxiska effekterna kan vara additiva.
Specifika interaktionsstudier med bupivakain och antiarytmika klass III (t ex amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas (se även 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

Icke-selektiva beta-receptorblockerare
Icke-selektiva beta-receptorblockerare tex propranolol förstärker adrenalinets pressoreffekt vilket kan leda till uttalad hypertension och bradykardi. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Inhalationsanestetika

Adrenalin kan vid injektion under narkos med halotan ge allvarliga hjärtarytmier. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Tricyklist antidepressiva
Adrenalins pressoreffekt kan i kombination med tricykliska antidepressiva ge en utdragen blodtrycksstegring. I akuta försök med högdos adrenalin intravenöst har det visats att effekten förstärks 2-3-faldigt.

En kombination av adrenalininnehållande lösningar och *oxytocinliknande* läkemedel av ergottyp kan ge en kraftig, ihållande blodtryckshöjning och eventuellt orsaka skador cerebrovaskulärt och kardiellt.

Fentiazinderivat och *butyrofenonderivat* kan minska eller hämma adrenalinets pressoreffekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Vid paracervikal blockad ökar risken för reaktioner som bradykardi/takykardi hos fostret, varför dess hjärtfrekvens noggrant måste följas. Man bör även beakta att tillsatsen av adrenalin kan minska det uterina blodflödet och uteruskontraktionen vid förlossning, speciellt vid intravenös injektion. Se även 5.2 Farmakokinetiska uppgifter.

Amning
Bupivakain passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.
Uppgift saknas om adrenalin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Beroende på dos och administrationssätt kan bupivakain ha en övergående effekt på rörelseförmåga och koordination.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som orsakas av själva läkemedlet kan vara svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t ex blodtryckssänkning, bradykardi), fall direkt orsakade av nålsticket (t ex nervskada) eller indirekt orsakade av nålsticket (t ex epiduralabscess). Neurologisk skada är en sällsynt men välkänd följdbiverkan till regional anestesi, särskild vid epidural- och spinalanestesi.

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

Organsystem	**Frekvens**	**Symtom**
Immunsystemet	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Parestesi, yrsel
	Mindre vanliga (≥1/1000, < 1/100)	Symtom på CNS-toxicitet. (konvulsioner, cirkumoral parestesi, domningskänsla i

Organsystem	Frekvens	Symtom
		tungan, hyperakusi, synstörningar, medvetandeförlust, tremor, berusningskänsla, tinnitus, dysartri).
	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Neuropati, perifera nervskador, araknoidit, pares, paraplegi
Ögon	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Dubbelseende
Hjärtat	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Bradykardi
	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Hjärtstillestånd, hjärtarytmier
Blodkärl	Mycket vanliga (≥1/10)	Hypotension
	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Hypertension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta (≥1/10 000, < 1/1000)	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Mycket vanliga (≥1/10)	Illamående
	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Kräkningar
Njurar och urinvägar	Vanliga (≥1/100, < 1/10)	Urinretention
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Nedsatt leverfunktion/ ökning av ASAT och ALAT*.

*Nedsatt leverfunktion med reversibla ökningar 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 bör läkemedlet sättas ut.(Se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Biverkningar hos barn liknar dem hos vuxna, men hos barn kan tidiga tecken på lokalanestetisk toxicitet vara svåra att upptäcka i de fall blockaden ges under sedering eller 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Akut systemisk toxicitet:
Symtom:
Systemtoxiska reaktioner innefattar det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. Sådana reaktioner orsakas av höga koncentrationer lokalanestetika i blodet, vilket kan uppkomma på grund av oavsiktlig intravaskulär injektion, överdosering eller ovanligt snabb absorption från rikt vaskulariserade vävnader (se även 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

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

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbara systemtoxiska reaktioner (inom sekunder till ett par minuter). Tecken på systemtoxicitet vid överdosering inträffar senare (15-60 minuter efter injektion) beroende på en långsammare ökning av koncentrationen av lokalanestetika i blodet.

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och reaktioner av stigande allvarlighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis berusningskänsla, cirkumoral parestesi, domningar i tungan, hyperakusi, tinnitus och synstörningar. Svårighet att artikulera, muskelryckningar eller tremor är allvarligare och föregår generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte tolkas som ett neurotiskt beteende. Medvetslöshet och grand mal kramper kan följa på detta och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Syrebrist och hyperkapni uppstår snabbt med efterföljande kramper beroende på en ökad muskelaktivitet och otillräcklig ventilation. I allvarliga fall kan andningsstillestånd inträffa. Acidos förstärker de toxiska effekterna av lokalanestetika.

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

Kardiovaskulära effekter innebär i allmänhet en allvarligare situation och föregås vanligen av tecken på CNS-toxicitet, som dock kan maskeras av generell anestesi eller stark sedering med läkemedel som bensodiazepiner eller barbiturater. Blodtrycksfall, bradykardi, arytmi och även hjärtstillestånd kan inträffa som en följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika. Kardiovaskulära toxiska effekter är ofta relaterade till depression av hjärtats och myokardiets ledningssystem vilket leder till minskad minutvolym, hypotension, AV-block, bradykardi och ibland ventrikelarytmier inklusive ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer och hjärtstillestånd. Ofta föregås dessa tillstånd av tecken på allvarlig CNS-toxicitet, t ex i form av konvulsioner, men i sällsynta fall har hjärtstillestånd inträffat utan prodromala CNS-effekter. Efter en mycket snabb intravenös bolusinjektion kan en så hög blodkoncentration av bupivakain uppnås i koronarkärlen att cirkulationspåverkan uppträder enbart eller före effekter på CNS. Med denna mekanism kan då myokarddepression uppträda till och med som ett första symtom på intoxikation.

Då barn ofta får större blockader först efter en narkos inletts krävs extra uppmärksamhet på tidiga förgiftningstecken i denna grupp.

Systemeffekter av adrenalin får också beaktas vid överdosering.

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

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas och CNS-symtom (kramper, CNS-depression) omedelbart behandlas med optimal syretillförsel/ventilationsstöd och administration av antikonvulsiva läkemedel.

Om cirkulationssvikt uppstår (hypotension, bradykardi) bör lämplig behandling med intravenösa vätskor, vasopressor, inotropa ämnen och/eller lipidemulsioner övervägas. Barn ska ges doser i proportion till sin ålder och kroppsvikt vid behandling av systemisk toxicitet.

Om cirkulationsstillestånd uppstår ska hjärt-och lungräddning genast påbörjas. Optimal syretillförsel, ventilation och cirkulationsstöd samt behandling av acidos är av avgörande betydelse.

Vid cirkulationsstillestånd kan förlängda återupplivningsåtgärder vara befogade.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika
ATC-kod: N01BB51

Marcain adrenalin innehåller bupivakain, som är ett långverkande lokalanestetikum av amidtyp, samt vasokonstriktorn adrenalin (epinefrin). Bupivakain blockerar impulsledningen i nervfibrerna reversibelt genom att hämma transporten av natriumjoner genom nervmembranet. Liknande effekter kan även ses på excitatoriska membran i hjärna och hjärtmuskel.

Den mest framträdande egenskapen hos bupivakain är den långa durationen och skillnaden i duration är relativt liten mellan bupivakain med och utan adrenalin. Lägre koncentrationer ger mindre effekt på motornervfibrer samt kortare duration, vilket kan vara lämpligt vid längre smärtlindring, t ex vid förlossning eller postoperativt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionshastigheten är beroende av dos, administreringsväg och genomblödningen vid injektionsstället. Tillsatsen av adrenalin kan sänka absorptionshastigheten, medan tiden för att nå maximal plasmakoncentration påverkas mindre. Effekten varierar med blockadtyp, dos och koncentration. Hos vuxna minskar adrenalin maximal plasmakoncentrationen med upp till 50% vid brachialis plexusblockad och med 5-25% vid epiduralblockad. Interkostalblockad ger de högsta plasmakoncentrationerna (1-4 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 plasmakoncentration 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 administration är längre än efter intravenös administration.

Bupivakains distributionsvolym vid steady state är 73 liter, hepatiskt extraktionsgrad 0,40, totalt plasma clearance 0,58 l/min och halveringstiden vid elimination 2,7 timmar. Halveringstiden vid elimination hos nyfödda är upp till 8 timmar längre än hos en vuxen. Hos barn över 3 månader motsvarar halveringstiden den hos vuxna.

Farmakokinetiken hos barn liknar den hos vuxna.

Proteinbindningsgraden i plasma är 96% och sker i huvudsak till alfa-1-glykoprotein. Efter en större operation kan halten av detta protein vara förhöjd och ge en högre total plasma-koncentration av bupivakain. Den obundna koncentrationen av bupivakain förblir dock densamma. Detta förklarar varför plasmakoncentrationer över toxisk nivå kan tolereras väl.

Bupivakain metaboliseras nästan helt i levern, framför allt genom aromatisk hydroxylering till 4-hydroxi-bupivakain och N-dealkylering till pipekolylxylidin, 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 bupivakain blir densamma hos mamman och fostret. Totala plasmakoncentrationen blir dock lägre hos fostret som har en lägre proteinbindningsgrad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktas i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml injektionsvätska innehåller:
Natriumklorid 8 mg, natriummetabisulfit 0,5 mg, natriumhydroxid/saltsyra (till pH 3,3-5,0), vatten för injektionsvätskor till 1 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

Alkalinisering kan medföra utfällning eftersom bupivakain är svårlöslig vid pH över 6,5. Alkaliska lösningar kan dessutom orsaka en snabb nedbrytning av adrenalin.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Lösning utan konserveringsmedel ska förbrukas genast efter det förpackningen brutits.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25ºC. Får ej frysas. Ljuskänsligt. Förvaras i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tillhandahålls i injektionsflaskor av glas. En injektionsflaska innehåller 20 ml.

Förpackningsstorlek
2,5 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvätska 5 x 20 ml

5 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvätska 5 x 20 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

På grund av adrenalinets instabilitet bör produkten ej steriliseras.

Injektionsvätskan får inte förvaras så att den kan påverka metaller, t ex kanyler eller sprutor med metalldelar. Metalljoner kan då lösas ut, vilket kan medföra svullnad i injektionsområdet, samt en snabbare nedbrytning av adrenalinet.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvätska: 7911
5 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvätska: 7912

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 oktober 1959
Datum för den senaste förnyelsen: 1 januari 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-25

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats http://www.lakemedelsverket.se.