

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Marcain adrenalin injeksjonsvæske: 2,5 mg/ml + 5 mikrogram/ml og 5,0 mg/ml + 5 mikrogram/ml.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Marcain adrenalin injeksjonsvæske inneholder bupivakainhydroklorid 2,5 mg/ml og adrenalin 5 mikrogram/ml (som bitartrat).

1 ml Marcain adrenalin injeksjonsvæske inneholder bupivakainhydroklorid 5 mg/ml og adrenalin 5 mikrogram/ml (som bitartrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Natrium 3,3 mg/ml

Natriummetabisulfitt 0,5 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning, isoton oppløsning.

pH = 3.3–5.0.

Injeksjonsvæskene er beregnet til engangsbruk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Nerveblokader med lang durasjon, f.eks. for å oppnå postoperativ smertelindring.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Akutte toksiske reaksjoner bør hindres ved å unngå intravaskulær injeksjon. Forsiktig aspirasjon anbefales både før og under injisering. Ved administrasjon av større doser, f.eks. ved epidural blokkade, anbefales en testdose på 3-5 ml adrenalinholdig bupivakain. Utsiktet intravaskulær injeksjon kan ytre seg ved en forbigående pulsøkning. Hoveddosen bør injiseres langsomt, 25-50 mg/min eller i økende doser samtidig som man holder verbal kontakt med pasienten. Ved symptomer på toksisitet skal injeksjonen stanses umiddelbart.

Unødvendig høye doser lokalanestetika må unngås. Generelt sett krever en fullstendig blokkade av alle fibrene i de store nervene høyere konsentrasjoner av legemidlet. Lavere konsentrasjoner brukes i de mindre nervene eller ved mindre intensiv blokkade. Det anvendte volumet vil påvirke anestesiens spredning.

For lengre virkningstid kan det injiseres eller infuseres et lokalanestetikum via et inneliggende kateter. Denne teknikken er vanlig ved epiduralanestesi, og kan også brukes ved f.eks. anestesi av plexus brachialis og interpleural analgesi.

Ved lokal infiltrasjon økes effekten ved tilsetning av adrenalin.

Følgende tabell inneholder retningslinjer for dosering ved de vanligste teknikkene. Klinikerens opplevelse av og kunnskap om pasientens fysiske tilstand er viktige faktorer når dosen skal beregnes. Ved bruk av prolongert blokade, enten ved kontinuerlig infusjon eller gjentatt bolusdosering, må det tas hensyn til faren for toksiske plasmakonsentrasjoner eller lokal nerveskade. Erfaringer hittil tyder på at 400 mg gitt over 24 timer tolereres godt hos en voksen gjennomsnittsperson.

*NB! Risiko for systemiske effekter av store volum med adrenalinholdig oppløsning bør vurderes. Marcain med adrenalin bør ikke brukes som smertestillende epiduralblokkade ved fødsel (med unntak av bruk som en testdose), da fordelene med tillegg av adrenalin ikke er vist å oppveie risikoen.*

*Pediatrik populasjon (1-12 år)*

Hos **barn** bør dosen beregnes på grunnlag av vekten med inntil 2 mg/kg. Tilsetning av adrenalin forlenger blokaden med 50-100%. Denne effekten er mest tydelig hos barn. Sikkerhet og effekt av *Marcain adrenalin injeksjonsvæske 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml* hos barn under 12 år er ikke etablert. Kun begrensede data er tilgjengelige. Lavere styrke kan være mer passende for administrasjon til barn fra 1-12 år.

Regionale anestesiprosedyrer hos barn bør utføres av kvalifiserte leger som har erfaring med slik teknikk i denne populasjonen.

Laveste dose som er nødvendig for tilstrekkelig analgesi skal benyttes.

Varigheten kan forlenges med adrenalinholdige oppløsninger.

NB! Risiko for systemiske effekter av adrenalin ved større volumer av adrenalinholdige oppløsninger må tas i betraktning.

For å unngå intravaskulær injeksjon, skal aspirasjon gjentas før og under administrasjon av hoveddosen. Injiseres langsomt med økende doser, spesielt lumbalt epiduralt og torakalt epiduralt, samtidig som pasientens vitale funksjoner observeres nøye og kontinuerlig. Torakale epidurale blokkeringer må gis med økende dose inntil ønsket anestesinivå er oppnådd.

Sikkerhet og effekt av Marcain med og uten adrenalin hos barn < 1 år er ikke blitt fastslått. Kun begrensede data er tilgjengelige.

Sikkerhet og effekt av intermitterende epidurale bolusinjeksjoner eller kontinuerlig infusjon er ikke etablert. Kun begrensede data er tilgjengelige.

#### ANBEFALT DOSERING AV BUPIVAKAIN

Tabellen viser dosene som anses nødvendige for å oppnå tilfredsstillende blokade og bør betraktes som veiledende for en voksen gjennomsnittsperson. Generelt er dosen for adrenalinholdige lokalanestetika lik dosen for de vanlige oppløsningene. Det forekommer store individuelle forskjeller med hensyn til hvor lang tid det tar før preparatet får full virkning og hvor lenge effekten varer, og det er ikke mulig å angi helt nøyaktige doser. For andre lokalanestetiske teknikker: se vanlige lærebøker.

NB! Det er fare for systemisk effekt av adrenalin ved store mengder adrenalinholdige væsker.

≤ = opp til

| Type blokkering           | Konsentrasjon |      | Dose |       | Innsettende virkning (min) | Varighet (timer) | Indikasjon                                  | Kommentarer            |
|---------------------------|---------------|------|------|-------|----------------------------|------------------|---|------------------------|
|                           | mg/ml         | %    | ml   | mg    |                            |                  |   |                        |
| Lokal infiltrasjon        | 2,5           | 0,25 | ≤60  | 150   | 1-3                        | 6-8              | Kirurgiske inngrep og postoperativ analgesi |                        |
|                           | 5             | 0,5  | ≤30  | 150   | 1-3                        | 8-12             |   |                        |
| Retrobulbær<br>Peribulbær | 5,0           | 0,5  | 2-4  | 10-20 | ~5                         | 4-8              | Øyekirurgi<br>Øyekirurgi                    | Se forsiktighetsregler |
|                           | 5,0           | 0,5  | 6-10 | 30-50 | ~10                        | 4-8              |   |                        |

≤ = opp til

| Type blokkering   | Konsentrasjon |      | Dose med og uten adrenalin |         | Innsettende virkning (min) | Varighet (timer) | Indikasjon   | Kommentarer |
|---|---------------|------|----------------------------|---------|----------------------------|------------------|--|-------------|
|   | mg/ml         | %    | ml                         | mg      |                            |                  |  |             |
| Interkostal (per nerve)   | 5,0           | 0,5  | 2-3                        | 10-15   | 3-5                        | 4-8              | Smertelindring ved kirurgiske inngrep, postoperativt og ved trauma |             |
| Interpleural  | 2,5           | 0,25 | 20-30                      | 50-75   | 10-20                      | 3-4              | Postoperativ analgesi  |             |
|   | 5,0           | 5,0  | 20                         | 100     | 10-20                      | 4-8              |  |             |
| Plexus brachialis<br>Aksillær<br>Supraklavikulær<br>, interscalen og<br>subklavikulær | 5,0           | 0,5  | 30-40                      | 150-200 | 15-30                      | 4-8              | Kirurgiske inngrep   |             |
|   | 5,0           | 0,5  | 20-30                      | 100-150 | 15-30                      | 4-8              |  |             |
| Isijas  | 5,0           | 0,5  | 10-20                      | 50-100  | 15-30                      | 4-8              | Kirurgiske inngrep   |             |
| 3 i 1 (femoral, obturator og lateralkutan)  | 5,0           | 0,5  | 20-30                      | 100-150 | 15-30                      | 4-8              | Kirurgiske inngrep   |             |

≤ = opp til

| Type blokkering                                     | Konsentrasjon |      | Dose med og uten adrenalin |                     | Innsatte<br>nde<br>virkning | Varighet                  | Indikasjon                       | Kommentarer   |
|---|---------------|------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|---|
|   | mg/ml         | %    | ml                         | mg                  | (min)                       | (timer)                   |                                  |   |
| Intra-artikulær blokkade <sup>1)</sup>              | 2,5           | 0,25 | ≤ 40                       | 100                 | 5-10                        | 2-4 timer etter utvasking | Artroskopi og kirurgiske inngrep |   |
| Lumbal epidural <sup>2)</sup>                       | 5,0           | 0,5  | 15-30                      | 75-150              | 15-30                       | 2-3                       | Kirurgiske inngrep               | Dosen omfatter testdosen  |
|   | 5,0           | 0,5  | 15-30                      | 75-150              | 15-30                       | 2-6                       | Keisersnitt                      |   |
|   | 2,5           | 0,25 | 6-15                       | 15-37,5             | 2-5                         | 1-2                       | Postoperativ smertelindring      | Dosen omfatter testdosen  |
| Lumbal epidural-kontinuerlig infusjon <sup>2)</sup> | 2,5           | 0,25 | 5-7,5 per time             | 12,5-18,75 per time | -                           | -                         | Postoperativ smerte              | Initial bolusdose med bupivakain 2,5 eller 5,0 mg/ml som kreves for oppnå analgesi. Totaldose: ≤400 mg/24 timer |

≤ = opp til

| Type blokkering                        | Konsentrasjon |      | Dose           |                   | Innsettende virkning | Varighet | Indikasjon  | Kommentarer   |
|--|---------------|------|----------------|-------------------|----------------------|----------|---|---|
|  | mg/ml         | %    | ml             | mg                | (min)                | (timer)  |   |   |
| Torakal epidural                       | 5,0           | 0,5  | 5-10           | 25-50             | 10-15                | 3-4      | Kirurgiske inngrep  | Dosen omfatter testdosen  |
|  | 2,5           | 0,25 | 5-15           | 12,5-37,5         | 10-15                | 1,5-2    |   | Dosen omfatter testdosen  |
| Torakal epidural-kontinuerlig infusjon | 2,5           | 0,25 | 4-7,5 per time | 10-18,75 per time | -                    | -        | Postoperativ smerte etter torakal og øvre-abdominal kirurgi | Initial bolusdose med bupivakain 2,5 eller 5,0 mg/ml som kreves for å oppnå analgesi. Totaldose: ≤400 mg/24 timer |
| Kaudal epidural voksne                 | 5,0           | 0,5  | 20-30          | 100-150           | 15-30                | 4-6      | Kirurgiske inngrep og postoperativ smertelindring           | Dosen omfatter testdosen  |
|  | 2,5           | 0,25 | 20-30          | 50-75             | 20-30                | 3-4      |   | Smertelindring  |

1) Det er ved klinisk bruk rapportert om kondrolyse hos pasienter som har fått postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusjon av lokalanestesi. Marcain adrenalin er ikke godkjent for denne indikasjonen (se også pkt. 4.4).

2) Marcain med adrenalin bør ikke brukes som smertelindrende epidural blokkade ved fødsel (med unntak av når det benyttes som testdose), da fordelene ved å gi adrenalin ikke er vist å oppveie risikoen.

### Barn 1-12 år

Dosene i tabellen under bør betraktes som retningslinjer for bruk til pediatriske pasienter. Individuelle variasjoner forekommer. Hos barn med en høy kroppsvekt er det ofte nødvendig med en gradvis reduksjon av dosen og det bør baseres på den ideelle kroppsvekten. Se standard lærebøker for faktorer som påvirker spesifikke blokadeteknikker og for individuelle pasientbehov. Laveste dose som er nødvendig for adekvat analgesi skal benyttes.

≤ = opp til

| Type blokkering                                   | Konsentrasjon |      | Dose        |           | Innsettende virkning | Varighet | Indikasjon | Kommentarer   |
|---|---------------|------|-------------|-----------|----------------------|----------|------------|---|
|   | mg/ml         | %    | ml          |           | (min)                | (timer)  |            |   |
|   |               |      | mg          |           |                      |          |            |   |
| Kaudal, lumbal og torakal epidural administrering | 2,5           | 0,25 | 0,6-0,8 /kg | 1,5-2 /kg | 20-30                | 2-6      |            | Det skal tas hensyn til både alder og vekt ved fastsettelse av dosen. |

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Bupivakainpreparatene bør ikke anvendes hos pasienter med kjent overfølsomhet for lokalanestetika av amidtypen eller noen av hjelpestoffene i løsningen, listet opp i pkt. 6.1, f.eks. natriummetabisulfitt i adrenalinholdige oppløsninger.
- Bupivakainpreparatene bør ikke anvendes i forbindelse med intravenøs regional anestesi (Biers blokkade) da utilsiktet lekkasje av bupivakain i blodomløpet kan forårsake akutte systemiske toksiske reaksjoner.
- Adrenalin er kontraindisert ved tyreotoksikose og alvorlige hjertelidelser.
- Injeksjon av adrenalinholdig bupivakain i områder med endearterier (f.eks. penile blokkader, Oberst blokkade) kan forårsake iskemisk vevsnekrose.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bortsett fra ved de aller enkleste operasjonene skal all form for regional og lokal anestesi utføres i godt utstyrte lokaler med kvalifisert personale. Nødvendig utstyr og legemidler for overvåking og resuscitasjon skal være umiddelbart tilgjengelig. Ved større blokkader bør det settes inn en i.v. kanyle før lokalanestetika injiseres. Klinikere bør ha tilstrekkelig og behørig opplæring i den aktuelle teknikken og bør kjenne til diagnose og behandling av bivirkninger, systemisk toksisitet eller andre komplikasjoner (se pkt. 4.9).

Visse anestetiske prosedyrer kan være forbundet med alvorlige bivirkninger uavhengig av type anestetikum, f.eks.:

- Sentrale nerveblokkader kan føre til kardiovaskulær depresjon, særlig ved hypovolemi. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av epiduralanestesi hos pasienter med kardiovaskulær dysfunksjon.
- I sjeldne tilfeller kan retrobulbært injisert væske trenge inn i subarahnoidalrommet og forårsake forbigående blindhet, kardiovaskulær kollaps, apné, kramper osv. Disse må diagnostiseres og behandles umiddelbart.

Ved retro- og peribulbær injeksjon av lokalanestetika har man en liten risiko for vedvarende dysfunksjon av øyemuskelen. Dette skyldes hovedsakelig skade og/eller toksisk effekt på muskler og/eller nerver.

Alvorlighetsgraden av slike vevsreaksjoner avhenger av graden av skade, konsentrasjonen av lokalanestetika og varigheten av vevspåvirkning. På grunn av dette, som ved bruk av alle lokalanestetika, bør man bruke laveste effektive konsentrasjon og dose. Vasokonstriktorer eller andre tilsetninger bør bare brukes når det er indikert, da disse kan forverre vevsreaksjonen.

- Injeksjoner i hode- og nakkeområdet kan utilsiktet trenge inn i en arterie og utløse cerebrale symptomer også ved lave doser.

For å redusere risikoen for farlige bivirkninger trenger enkelte pasienter spesiell behandling:

- Pasienter med delvis eller fullstendig hjertebløkk siden lokalanestetika kan hemme den myokardiale ledningsevnen.
- Pasienter med fremskreden leversykdom eller alvorlig nyredysfunksjon.
- Eldre pasienter og pasienter med dårlig allmenntilstand.
- Barn. **Dosen reduseres.**

**NB.** Regionalanestesi er ofte indikert hos disse pasientgruppene. I stedet for å utsette dem for generell anestesi bør en bestrebe seg på å optimalisere tilstanden før større blokader. Epiduralanestesi kan medføre hypotensjon og bradykardi. Risikoen for slike effekter kan reduseres f.eks. ved å injisere en vasopressor. Hypotensjon bør behandles raskt med sympatomimetikum intravenøst, gjentatt etter behov.

Når bupivakain administreres som intraartikulær injeksjon, bør forsiktighet utvises ved mistanke om nylig, svært intraartikulært traume eller dersom det ved kirurgi er dannet store hudløse områder inni ledd. Dette på grunn av mulig akselerert absorpsjon som resulterer i høyere plasmakonsentrasjoner.

Det er ved klinisk bruk rapportert om kondrolyse hos pasienter som har fått postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusjon av lokalanestesi. De fleste av de rapporterte tilfellene av kondrolyse har involvert skulderleddet. På grunn av flere medvirkende faktorer og manglende samsvar i forskningslitteraturen angående virkningsmekanismen, er det ikke etablert noen årsakssammenheng. Intraartikulær kontinuerlig infusjon er ikke en godkjent indikasjon for Marcain adrenalin.

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av lokalanestetika, spesielt adrenalinholdige oppløsninger, hos pasienter med alvorlig eller ubehandlet hypertensjon, alvorlig hjertesykdom, fremskreden diabetes, alvorlig anemi eller sirkulatorisk svikt av enhver art og andre patologiske tilstander som kan forverres av adrenalin. Disse oppløsningene bør brukes med forsiktighet og i begrenset mengde i områder av kroppen som forsynes av endearterier, som fingre, tær, nese, ører eller penis, eller eventuelt har kompromittert blodtilførsel (se også pkt. 4.5.) Lokalanestetika bør unngås når det er infeksjon i det området man ønsker å injisere.

Nedsatt leverfunksjon med reversible økninger av alaninaminotransferase (ALAT), alkalisk fosfatase (ALP) og bilirubin er observert etter gjentatte injeksjoner eller langtidsinfusjoner av bupivakain.

Det er rapportert en forbindelse mellom bruk av bupivakain og legemiddelindusert leverskade (DILI) i noen få rapporter i litteraturen, særlig ved langvarig bruk. Selv om denne reaksjonens patofysiologi fremdeles er ukjent, er det vist at umiddelbar seponering av bupivakain gir hurtig klinisk forbedring. Dersom det observeres tegn på nedsatt leverfunksjon under administrasjon av bupivakain, bør legemidlet seponeres.

Marcain adrenalin inneholder natriummetabisulfitt som kan gi allergilignende reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, samt livstruende, eller mindre alvorlige astmatiske episoder hos visse mottagelige personer. Den totale prevalensen for sulfitt-sensitivitet i den generelle populasjonen er ukjent, og antagelig lav. Sulfitt-sensitivitet sees oftere hos astmatiske enn ikke-astmatiske personer.

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Marcain hos barn < 1 år er ikke blitt fastslått. Kun begrensede data er tilgjengelig.

Sikkerhet og effekt av Marcain adrenalin 5 mg/ml + 5 mikrogram/ml hos barn < 12 år er ikke blitt fastslått.

Bruk av bupivakain til intraartikulær blokkade hos barn fra 1-12 år er ikke dokumentert.

Bruk av bupivakain til større nerveblokkade hos barn fra 1-12 år er ikke dokumentert.

Ved epidural anestesi skal barn gis økende doser i samsvar med alder og vekt, da epidural anestesi spesielt på torakalt nivå kan føre til alvorlig hypotensjon og nedsatt respirasjon.

Dette legemidlet inneholder 65,4 mg natrium per doseenhed. Dette tilsvarer 3,27 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Generelt bør man unngå eller utvise forsiktighet ved bruk av adrenalinholdige oppløsninger hos pasienter som får trisykliske antidepressiva pga. faren for alvorlig, forlenget hypertensjon. I tillegg kan samtidig bruk av adrenalinholdige oppløsninger og legemidler av ergotamintypen forårsake alvorlig, vedvarende hypertensjon, og evt. cerebrovaskulære og kardiaale tilfeller. Fenotiaziner og butyrofenoner kan redusere eller reversere pressoreffekten av adrenalin.

Pga. faren for alvorlige hjertearytmier bør det utvises forsiktighet ved bruk av adrenalinholdige oppløsninger hos pasienter som får generell anestesi i form av inhalasjonsmidler som halotan. Ikke-karselektive betablokkere, som propanolol øker pressoreffekten av adrenalin, noe som kan lede til alvorlig hypertensjon og bradykardi. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av bupivakain hos pasienter som allerede får legemidler som er strukturelt beslektet med lokalanestetika, da de toksiske effektene er additive.

Cimetidin minsker clearance av bupivakain med redusert dosebehov som mulig konsekvens.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Lang klinisk erfaring indikerer liten risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet. Adrenalin kan muligens senke blodtilstrømningen i livmoren.

##### Amming

Bupivakain går i liten grad over i morsmelk. Det er ukjent hvor mye av adrenalin som går over i morsmelk. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket ved terapeutiske doser.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke en til å kjøre bil og bruke maskiner. Avhengig av dose kan lokalanestetika ha en ganske svak virkning på mental funksjon og midlertidig svekke bevegelses- og koordinasjonsevnen.

#### **4.8 Bivirkninger**

Skadelige reaksjoner på lokalanestetika er meget sjeldne såfremt det ikke forekommer overdosering eller utilsiktet intravaskulær injeksjon. En bør skille bivirkningene fra de fysiologiske effektene av selve nerveblokkaden, som reduksjon i blodtrykk og bradykardi ved epidural anestesi. Alvorlige bivirkninger kan tiltre ved overdosering og utilsiktede intravaskulære injeksjoner (se pkt. 4.9).



Allergiske reaksjoner (i verste fall anafylaktisk sjokk) mot lokalanestetika av amidtypen er sjeldne (<1/1000). Andre innholdsstoffer i oppløsningene, f.eks. natriummetabisulfitt, kan imidlertid utløse slike reaksjoner.

Nerveskade, nevropati, okklusjon av arteria spinalis anterior, araknoiditt osv. er blitt forbundet med regionalanestesi, uavhengig av hvilket lokalanestetikum som brukes. Nevrologisk skade er en sjelden, men vel kjent konsekvens av regionalanestesi, og spesielt epidural- og spinalanestesi.

Sjeldne bivirkninger (<1/1000): parese, paraplegia.

#### Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent hyppighet (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Nedsatt leverfunksjon / økning av ALAT\*.

\* Nedsatt leverfunksjon med reversible økninger av ALAT, alkalisk fosfatase og bilirubin er observert etter gjentatte injeksjoner eller langtidsinfusjoner av bupivakain. Dersom det observeres tegn på nedsatt leverfunksjon under behandling av bupivakain, bør legemidlet seponeres. Bupivakain kan ha en akutt toksisk effekt ved høye systemiske nivåer som følge av uheldig intravaskulær injeksjon eller overdosering. (se pkt. 4.9).

#### Pediatrik populasjon

Bivirkninger hos barn tilsvarende de hos voksne, men hos barn kan tidlige tegn på toksisitet av lokalanestesi være vanskelig å oppdage i tilfeller der blokkade er gitt under generell anestesi.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Ved utilsiktede intravaskulære injeksjoner kan den toksiske effekten inntreffe innen 1-3 minutter, mens det ved overdosering kan, avhengig av injeksjonsstedet, ta inntil 20-30 minutter før høyeste plasmakonsentrasjon nås, slik at tegn på toksisitet inntreffer først senere. Toksiske reaksjoner har hovedsakelig sentralnervøs og kardiovaskulær opprinnelse.

*CNS-toksisitet* er en gradvis respons med symptomer og tegn av økende alvorlighetsgrad. De første symptomene er cirkumoral parestesi, nummenhet i tungen, ørhet, hyperakusis og tinnitus. Synsforstyrrelse og muskeltremor er mer alvorlige og inntreffer før allmenne kramper. Disse tegnene må ikke forveksles med nevrotisk atferd. Påfølgende bevisstløshet og generaliserte tonisk kloniske (GTK) kramper med varighet fra noen sekunder til flere minutter kan oppstå. Som følge av økt muskelaktivitet forekommer hypoksi og hyperkarbi like etter krampene, samt også forstyrrelse av normalrespirasjon og at pasienten kan miste pusten. I alvorlige tilfeller kan det oppstå apné. Acidose øker den toksiske effekten etter lokalanestetika.

Tilstanden bedres ved omdistribuering av bupivakain bort fra sentralnervesystemet, samt ved metabolisme. Bedringen kan inntreffe raskt dersom det ikke er gitt store doser av legemidlet.

*Kardiovaskulære effekter* kan forekomme i alvorlige tilfeller og innebære hypotensjon, bradykardi, arytmier og kardiovaskulær kollaps ved høye systemiske konsentrasjoner.

Som regel viser pasienten tegn på CNS-toksisitet før det inntreffer kardiovaskulære virkninger, såfremt pasienten ikke er under full anestesi eller sterkt sedert med f.eks. benzodiazepiner eller barbiturater. CNS-toksisitet oppstår ved lavere plasmakonsentrasjoner.

Behandling:

Dersom kardiovaskulær depresjon oppstår (hypotensjon, bradykardi), bør hensiktsmessig behandling med intravenøs væske, inotrope legemidler og/eller lipidemulsjon overveies. Barn bør gis doser som er i samsvar med alder og vekt.

Alvorlige komplikasjoner må behandles raskt. Ved respirasjonssvikt: Oksygen og kunstig åndedrett, senkning av hodeenden og plasmastituttt eller passende elektrolyttoppløsning i.v. Hjertemassasje gis umiddelbart ved mistenkt hjertestans. Konvulsjoner behandles med oksygen, kunstig åndedrett samt små doser korttidsvirkende barbiturater eller suksameton intravenøst.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Bupivakain hydroklorid er et lokalanestetikum av amidtypen. ATC-kode N01B B51

#### Virkningsmekanisme

I likhet med andre lokalanestetika fører bupivakain til reversibel blokkering i overføring av nerveimpulser ved å hindre at natriumioner passerer gjennom nervemembranen. Man tror at lokalanestetika av amidtypen virker i nervemembranens natriumkanaler.

#### Farmakodynamiske effekter

Det er ca. fire ganger mer potent enn lidokain. Ved konsentrasjoner på 5 mg/ml har det lang virkningstid inntil 12 timer etter perifere nerveblokader. Det tar lengre tid å oppnå full effekt enn med lidokain, særlig ved blokkade av de store nervene. Brukt i lave konsentrasjoner (2,5 mg/ml eller mindre) har den mindre virkning på de motoriske nervefibrene og kortere virkningstid. Ved langvarig smertelindring, f.eks. fødselsveer eller postoperativt, kan det imidlertid med fordel brukes lave konsentrasjoner.

Tilsetning av en vasokonstriktor som adrenalin kan nedsette absorpsjonshastigheten.

Lokalanestetika kan også påvirke eksiterbare membraner i hjernen og myokard. Dersom store mengder av legemidlet raskt når systemisk sirkulasjon, vil det oppstå symptomer og tegn på toksisitet, hovedsakelig fra sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet.

Blant de direkte virkningene av lokalanestetika på hjertet er langsom impulsledning, negativ inotrop effekt og til slutt hjertestans.

Indirekte kardiovaskulære virkninger (hypotensjon, bradykardi) kan oppstå etter epidural eller spinal administrasjon avhengig av omfanget av samtidig sympatisk blokkade.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Bupivakain har en pKa på 8,1 og er mer lipidløselig enn lidokain.

#### Absorpsjon

Hastigheten av systemisk absorpsjon av bupivakain avhenger av dose, administrasjonsvei og vaskulariteten på injeksjonsstedet. Tillegg av adrenalin til bupivakain kan redusere maksimal

plasmakonsentrasjon, mens tid til maksimal plasmakonsentrasjon er lite påvirket. Effekten varierer med type blokade, dose og konsentrasjon. Hos voksne reduserer adrenalin maksimal plasmakonsentrasjon med opptil 50 % ved brakial pleksus blokade og med 5-25 % ved epiduralblokkade. På grunn av rask absorpsjon gir interkostal blokade høyest peak-plasmakonsentrasjon (ca. 1-4 mg/l etter en dose på 400 mg), mens subkutan abdominal injeksjon gir lavest plasmakonsentrasjon. Hos barn gir kaudalblokkade rask absorpsjon og høye plasmakonsentrasjoner (ca. 1-1,5 mg/l etter en dose på 3 mg/kg). Ved tilsetning av adrenalin kan absorpsjonshastigheten nedsettes.

Bupivakain har fullstendig bifasisk absorpsjon fra epiduralrommet med halveringstider på henholdsvis 7 minutter og 6 timer. Langsom absorpsjon er den begrensende faktor for eliminasjon av bupivakain, noe som forklarer at eliminasjonsraten ved epidural injeksjon er tilsynelatende langsommere enn ved intravenøs injeksjon.

#### Distribusjon

Bupivakain har en fullstendig plasma-clearance på 0,58 l/min, et fordelingsvolum ved steady state på 73 l, en halveringstid på 2,7 timer og intermediær ekstraksjonskvotient i leveren på 0,40. Det bindes hovedsakelig til  $\alpha_1$ -syre-glykoprotein i plasma med en plasma-proteinbinding på 96%.

Halveringstiden hos nyfødte er forlenget med inntil 8 timer. Barn over 3 måneder har omtrentlig samme halveringstid som voksne.

Økningen i  $\alpha_1$ -syre-glykoprotein, som oppstår postoperativt etter større kirurgiske inngrep, kan forårsake en økning i den totale plasmakonsentrasjonen av bupivakain. Konsentrasjonen av legemiddel i fri form endres ikke. Dette forklarer hvorfor totale plasmakonsentrasjoner tolereres godt selv om de overstiger 2,6-3,0 mg/l, som antas å være terskelnivået for toksisitet.

#### Eliminasjon

Ca. 6 % av bupivakain utskilles i urinen i uendret form i løpet av 24 timer og ca. 5 % som den N-dealkylerte metabolitten, pipekolylylidin (PPX). Etter epiduralinjeksjon gjenfinnes ca. 0,2 % av den tilførte dosen bupivakain i uendret form, ca. 1% PPX og ca. 0,1 % 4-hydroksi-bubivakain i urinen.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter. Gentoksiske effekter er ikke observert.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumklorid, natriummetabisulfitt, natriumhydroksid/saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Løselighet av bupivakain er begrenset ved pH >6,5. På grunn av faren for utfelling må dette tas i betraktning når det tilsettes alkaliske oppløsninger, f.eks. karbonater. Ved bruk av adrenalinholdige oppløsninger kan blanding med alkaliske oppløsninger forårsake rask degradering av adrenalin.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Hetteglass: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass av fargeløst glass med gummihetter, 5x20 ml.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Preparatene er ikke tilsatt konserveringsmidler og bør brukes umiddelbart etter anbrudd. Evt. ubrukt løsning kastes.

Adrenalinholdige løsninger bør ikke autoklaveres, da adrenalin er ustabil.

Forholdsregler bør tas for å unngå langvarig kontakt mellom løsninger av lokalanestetika som inneholder adrenalin (lav pH) og metalloverflater (f.eks. nåler eller metaldeler på sprøyter) fordi metallioner, særskilt kobberioner, kan forårsake alvorlig lokal irritasjon (oppsvulming, ødem) på injeksjonsstedet og akselerere nedbrytningen av adrenalin.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

2,5mg/ml + 5mikrog/ml: 5136  
5mg/ml + 5mikrog/ml: 5137

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE**

2,5mg/ml + 5mikrog/ml: 01.11.66/27.02.2010  
5mg/ml + 5mikrog/ml: 01.11.66/27.02.2010

### **10. OPPDATERINGSDATO**

16.01.2023