

1. LEGEMIDLETS NAVN

Marcain injeksjonsvæske, oppløsning: 2,5 mg/ml og 5,0 mg/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Marcain injeksjonsvæske inneholder bupivakain hydroklorid 2,5 mg/ml og 5 mg/ml

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium 3,1 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

2,5 mg/ml og 5 mg/ml: Injeksjonsvæske, oppløsning. Isoton.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nerveblokader der lang varighet er ønskelig, f.eks. ved postoperativ smertelindring og epiduralanestesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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 blokade, anbefales en testdose på 3-5 ml adrenalinholdig bupivakain. Utilsiktet 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 blokade av alle fibrene i de store nervene høyere konsentrasjoner av legemidlet. Lavere konsentrasjoner brukes i de mindre nervene eller ved mindre intensiv blokade (f.eks. ved fødselsveer). 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. 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.

Pediatrisk populasjon (1-12 år)

Hos **barn** bør dosen beregnes på grunnlag av vekten med inntil 2 mg/kg.

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

Laveste dose som er nødvendig for adekvat analgesi skal benyttes.

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.

Peritonsillær infiltrasjon er utført hos barn over 2 år med bupivakain 2,5 mg/ml i dose på 7,5- 12,5 mg per tonsill.

Ilioinguinale-iliohypogastriske blokader er utført på barn fra 1 år eller eldre med bupivakain 2,5 mg/ml i doser på 0,1- 0,5 ml/kg tilsvarende 0,25 -1,25 mg/kg. Barn fra 5 år eller eldre har fått bupivakain 5 mg/ml i doser på 1,25-2 mg/kg.

Ved penile blokader er bupivakain 5 mg/ml brukt i totale doser på 0,2- 0,5 ml/kg tilsvarende 1- 2,5 mg/kg.

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.

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.

≤ = 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	3-4	Kirurgiske inngrep og postoperativ analgesi	
	5	0,5	≤30	150	1-3	4-8		
Digital blokkering	2,5	0,25	1-5	2,5-12,5	2-5	3-4	Kirurgiske inngrep	
Retrobulbær	5,0	0,5	2-4	10-20	~5	4-8	Øyekirurgi	Se forsiktighets- regler
Peribulbær	5,0	0,5	6- 10	30-50	~10	4-8	Øyekirurgi	

≤ = opp til

Type blokkering	Konsentrasjo n		Dose		Innsetten de virkning	Varighet	Indikasjon	Kommen- tarer
	mg/ml	%	ml	mg	(min)	(timer)		
Interkostal (per nerve)	5,0	0,5	2-3	10-15	3-5	4-8	Smerte- lindring ved kirurgiske inngrep, post- operativt 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 Aksillær Supraklavikulær, interscalen og 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	
Intra-artikulær blokade ¹	2,5	0,25	≤ 40	100	5-10	2-4 timer etter utvasking	Artroskopi og kirurgiske inngrep	

≤ = opp til

Type blokkering	Konsentrasjon		Dose		Innsettende virkning (min)	Varighet (timer)	Indikasjon	Kommentarer
	mg/ml	%	ml	mg				
Lumbal epidural	5,0	0,5	15- 30	75- 150	15-30	2-3	Kirurgiske inngrep inkludert keisersnitt	Dosen omfatter testdosen
	2,5	0,25	6-15	15- 37,5	2-5	1-2	Fødselsveer og postoperativ smerte- lindring	Dosen omfatter testdosen
Lumbal epidural- kontinuerlig infusjon	2,5	0,25	5- 7,5 per time	12,5- 18,75 per time	-	-	Postoperativ smerte eller fødselsveer	Initiaell bolusdose med bupivakain 2,5 eller 5,0 mg/ml som kreves for å oppnå analgesi. Totalt: = 400 mg/24 timer
Torakal epidural	5,0	0,5	5-10	25-50	10-15	2-3	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

Type blokkering	Konsentrasjon		Dose		Innsettende virkning (min)	Varighet (timer)	Indikasjon	Kommentarer
	mg/ml	%	ml	mg				
KCaudal epidural voksne	5,0	0,5	20-30	100-150	15-30	2-3	Kirurgiske inngrep og postoperativ smerte-	Dosen omfatter testdosen
	2,5	0,25	20-30	50-75	20-30	1-2	lindring Smerte-	Dosen omfatter testdosen

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.

Barn 1-12 år:

KCaudal 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 dosene.
Lumbal epidural administrering	2,5	0,25	0,6-0,8/kg	1,5-2/kg	20-30	2-6		
Torakal epidural administrering ^{b)}	2,5	0,25	0,6-0,8/kg	1,5-2/kg	20-30	2-6		
Område- blokade (f.eks. mindre nerveblokader og infiltrasjon)	2,5			0,5-2,0/kg				
	5,0			0,5-2,0/kg				
	2,5			0,5-2,0/kg	a)			
Perifer nerveblokade (f.eks.. ilioinguinal- iliohypogastrisk)	5,0			0,5-2,0/kg	a)			

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

a) Start og varighet av perifer nerveblokade avhenger av type blokade og administrert dose

b) Torakal epidural blokade er nødvendig å gi med økende dose inntil ønsket nivå av anestesi er oppnådd.

4.3 Kontraindikasjoner

- Bupivakainpreparatene bør ikke anvendes hos pasienter med kjent overfølsomhet for lokalanestetika av amidtypen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Bupivakainpreparatene bør ikke anvendes i forbindelse med intravenøs regional anestesi (Biers blokade) da utilsiktet lekkasje av bupivakain i blodomløpet kan forårsake akutte systemiske toksiske reaksjoner.

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 blokader bør det settes inn en i.v. kanyler 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 nerveblokader kan føre til kardiovaskulær depresjon, særlig ved hypovolemi. Det har vært rapportert tilfeller av hjertestans eller død i forbindelse med bruk av bupivakain til epiduralanestesi eller perifer nerveblokade. I enkelte tilfeller har forsøk på resuscitering vært vanskelig eller umulig til tross for at nødvendig forberedelser og tiltak ble foretatt.
- 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.
- Av og til kan paracervikal blokade føre til føtal bradykardi/takykardi og fosterets puls må overvåkes nøye.

For å redusere risikoen for farlige bivirkninger trenger enkelte pasienter spesialbehandling:

- Pasienter med delvis eller fullstendig hjerteblokk siden lokalanestetika kan hemme den myokardiale ledningsevnen.
- Pasienter med fremskreden leversykdom eller alvorlig nyredysfunksjon.
- Eldre pasienter og pasienter med dårlig allmenntilstand.

NB. Regionalanestesi er ofte indikert hos disse pasientgruppene. I stedet for å utsette dem for generell anestesi bør en bestrebe seg på å optimalisere almenntilstanden før større blokader.

Nedsatt leverfunksjon med reversible økninger av alanin aminotransferase (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.

Når bupivakain administreres som intra-artikulær injeksjon, bør forsiktighet utvises ved mistanke om nylig, svært intra-artikulært 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.

Epidural anestesi 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.

Pediatrisk populasjon

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

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

Bruk av bupivakain til større nerveblokade 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 62 mg natrium per doseenhed. Dette tilsvarer 3,1% 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

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.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lang klinisk erfaring indikerer liten risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming

Bupivakain går i liten grad over i morsmelk. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

4.7 Påvirkning av evnen 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 nerveblokaden, som reduksjon i blodtrykk og bradykardi ved epidural anestesi. Alvorlige bivirkninger kan tiltre ved overdosering og utilsiktede intravaskulære injeksjoner (se pkt. 4.9). Ventrikkel arytmier, ventrikkelflimmer, akutt kardiovaskulær kollaps og død har vært rapportert i forbindelse med bruk av bupivakain ved lokalanestetiske prosedyrer som gir høye systemiske konsentrasjoner av bupivakain, dette gjelder bl.a. større perifere nerveblokader.

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner (i verste fall anafylaktisk sjokk) mot lokalanestetika av amidtypen er sjeldne.

Nevrologiske komplikasjoner

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.

Akutt systemisk toksisitet

Som andre lokalanestetika kan bupivakain ha en akutt toksisk effekt ved høye systemiske nivåer som følge av uheldig intravaskulær injeksjon eller overdosering. (se pkt. 4.9 og 5.1).

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.

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger hos barn tilsvarer de hos voksne, men hos barn kan tidlige tegn på toksisitet av lokalanestesi være vanskelig å oppdage i tilfeller der blokade 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.

4.9 Overdosering

Akutt systemisk toksisitet

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 omfordeling av lidokain 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.

Behandling av akutt toksisitet

Merker man tegn til akutt systemisk toksisitet, bør injisering av lokalanestetikum stanses umiddelbart.

Behandling vil være nødvendig dersom det oppstår kramper. Nødvendige legemidler og utstyr bør være umiddelbart tilgjengelige. Målet med behandlingen er å opprettholde oksygeneringen og sirkulasjonen, og å stoppe krampene. Det må gis oksygen og, om nødvendig, også assistert ventilasjon (maske og bag). Dersom krampene ikke stopper spontant i løpet av 15-20 sekunder, bør det gis et antikonvulsivt middel i.v. Thiopental 100-150 mg i.v. vil raskt få slutt på krampene. Alternativt kan diazepam 5-10 mg i.v. brukes, selv om det har langsommere virkning. Suksameton vil stoppe muskelkrampene raskt, men det krever trakeal intubasjon og kunstig ventilasjon og bør kun brukes av personale som er kjent med disse teknikkene.

Dersom det er klare tegn på kardiovaskulær depresjon (hypotensjon, bradykardi), bør det gis efedrin 5-10 mg i.v., om nødvendig med gjentatt dosering etter 2-3 min. Hensiktsmessig behandling med intravenøs væske, inotrope legemidler og/eller lipidemulsjon bør overveies. Barn bør gis doser som er i samsvar med alder og vekt.

Ved sirkulasjonsstans bør kardiopulmonær resuscitasjon institueres umiddelbart. Optimal oksygenering, ventilasjon og opprettholdelse av sirkulasjonen, samt behandling av acidose, er av avgjørende betydning da hypoksi og acidose vil øke den systemiske toksisiteten ved lokalanestesi. Det bør gis adrenalin (0,1-0,2 mg intravenøse eller intrakardialt) så snart som mulig, og om nødvendig gjentas.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bupivakain hydroklorid er et lokalanestetikum av amidtypen, ATC-kode: N01B B01.

Det er ca. fire ganger mer potent enn lidokain. Ved konsentrasjoner på 5 mg/ml har det lang virkningstid, fra 2-5 timer etter en enkelt epiduralinjeksjon og inntil 12 timer etter perifere nerveblokader. Det tar lengre tid å oppnå full effekt enn med lidokain, særlig ved blokade 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.

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.

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

CNS-toksisitet (se pkt. 4.9) forekommer vanligvis før de kardiovaskulære virkningene inntreffer, siden CNS-toksisitet oppstår ved lavere plasmakonsentrasjoner. Blant de direkte virkningene av lokalanestetika på hjertet er langsom impulsledning, negativ inotrop effekt og til slutt hjerrestans.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bupivakain har en pKa på 8,1 ved 25 °C, fordelingskoeffisient olje/vann: 27,5.

Absorpsjon

Hastigheten av systemisk absorpsjon av bupivakain avhenger av dose, administrasjonsvei og vaskulariteten på injeksjonsstedet. På grunn av rask absorpsjon gir interkostal blokad høyest peak-plasmakonsentrasjon (ca. 1-4 mg/l etter en dose på 400 mg), mens subkutan abdominal injeksjon gir lavest plasmakonsentrasjon. Epidural- og større plexusblokader gir plasmakonsentrasjoner som ligger mellom disse verdiene. Hos barn gir kaudalblokad 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. Absorpsjon fra subarahnoidalrommet etter spinal administrasjon er relativt langsom.

Distribusjon

Dette, sammen med de små dosene som kreves for spinalanestesi, begrenser maksimal plasmakonsentrasjon, som er ca. 0,4 µg/ml pr 100 mg injisert. Det vil si at anbefalt maksimaldose (20 mg) gir plasmanivåer på mindre enn 0,1 µg/ml. Bupivakain har en fullstendig plasma-clearance på 0,58 l/min (etter i.v. injeksjon), 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 α_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 α_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.

Bupivakain passerer lett placenta, slik at det oppnås likevekt mht. legemiddel i fri form. Siden graden av plasmaproteinbinding er mindre hos fosteret enn hos moren, blir den total konsentrasjonen høyere hos moren, mens den frie konsentrasjonen vil være den samme hos begge.

Bupivakain gjenfinnes i morsmelken, men i konsentrasjoner som er lavere enn morens plasmakonsentrasjon.

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-bupivakain i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid, saltsyre, natriumhydroksid, 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.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass: 5 x 20 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Markedsføres i Norge av:
Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg/ml: 5744
5 mg/ml: 5745

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

2,5 mg/ml og 5 mg/ml

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. april 1972
Dato for siste fornyelse: 27. februar 2010

10. OPPDATERINGSDATO

02.01.2023