

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bupivacaine Baxter 2,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Bupivacaine Baxter 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 2,5 mg eller 5 mg bupivakainhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver ml oppløsning inneholder 3,15 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs, vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Kirurgisk anestesi hos voksne og ungdom over 12 år
- Akutt smertebehandling hos voksne, spedbarn og barn over 1 år

Infiltrasjonsanestesi når lang virkningstid er nødvendig, for eksempel for postoperativ smerte. Ledningsanestesi med lang varighet eller epiduralanestesi i tilfeller der tilsetning av adrenalin er kontraindisert og kraftig muskelavslapning ikke er ønskelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bupivacaine Baxter bør bare brukes av leger med erfaring i regional anestesi eller under hans eller hennes tilsyn. Den laveste dosen som gir effektiv anestesi bør brukes.

For å unngå intravaskulær injeksjon bør aspirasjon gjentas før og under administrasjon av hoveddosen som skal injiseres langsomt eller i oppdelte doser i en mengde på 25-50 mg/min under nøye observasjon av pasientens vitale funksjoner og under verbal kontakt.

Når en epidural dose skal injiseres, anbefales en foregående testdose på 3-5 ml bupivakain inneholdende adrenalin (epinefrin). Utsiktet intravaskulær injeksjon kan ytre seg ved en forbigående pulsøkning, og utsiktet intratekal injeksjon ved tegn på spinal blokade. Hvis toksiske symptomer oppstår, skal injeksjonen avbrytes umiddelbart.

Dosen varierer og er avhengig av det området som skal bedøves, vaskulariteten av vevet, ønsket antall bedøvede segment, individuell toleranse og anvendt anestesiteknikk.

Når langvarig blokade benyttes, enten ved kontinuerlig infusjon eller gjentatt bolusadministrasjon, må risikoen for å komme opp i toksisk plasmakonsentrasjon eller for å indusere lokal nerveskade tas i betraktning.

Generelt krever kirurgisk anestesi (f.eks epidural administrasjon) bruk av høyere konsentrasjoner og doser. Når en mindre intensiv blokada er nødvendig, er en lavere konsentrasjon indisert. Det anvendte volumet vil påvirke anestesiens spredning.

Dosene i tabellen nedenfor er anbefalt som en veiledning for bruk hos en gjennomsnittlig voksen. Individuelle variasjoner i anslagstid og varighet forekommer. Det anbefales å redusere dosen hos unge, eldre og svekkede pasienter.

Doseringsanbefalinger for voksne

	Konsentrasjon		Dose		Anslagstid min.	Varighet timer	Kommentarer
	mg/ml	%	ml	mg			
Infiltrasjonsanestesi	2,5	0,25	≤60	≤150	1-3	3-4	
	5	0,5	≤30	≤150	1-3	4-8	
Interkostal blokada (per nerve opp til 10 totalt)	5	0,5	2-3	10- 15	3-5	4-8	
Større nerveblokada (f.eks. epidural, sakral, plexus brachialis)	5	0,5	15- 30	75- 150	10-30	4-8	
Intraartikulær blokada (f.eks. etter kneartroskopi)	2,5	0,25	≤40	≤100	5-10	2-4 etter utvasking	
Torakal epidural (kirurgiske inngrep)	2,5	0,25	5- 15	12,5- 37,5	10-15	1,5-2	Dosen omfatter testdosen
	5	0,5	5- 10	25- 50	10-15	2-3	Dosen omfatter testdosen
Lumbal epidural Postoperativ smertelindring	2,5	0,25	6- 15	15- 37,5	15-30	1-2	Dosen omfatter testdosen
Kirurgiske inngrep inkludert keisersnitt	5	0,5	15- 30	75- 150	15-30	2-3	Dosen omfatter testdosen
Kaudal epidural blokada	2,5	0,25	20- 30	50- 75	20-30	1-2	Dosen omfatter testdosen
	5	0,5	20- 30	100- 150	15-30	2-3	Dosen omfatter testdosen
Vaginal fødsel og Vakuume ekstraksjon	2,5	0,25	6- 10	15- 25			
	5	0,5	6-	30-			

		10	50			
--	--	----	----	--	--	--

Ved *kontinuerlig epiduralanestesi* administrert som intermitterende doser gis innledningsvis 20 ml Bupivacaine Baxter 2,5 mg/ml (50 mg bupivakainhydroklorid), etterfulgt av 6-16 ml Bupivacaine Baxter 2,5 mg/ml (15-40 mg bupivakainhydroklorid) hver 2-6 time avhengig av ønsket antall bedøvede segmenter og pasientens alder.

Kontinuerlig epiduralanestesi (f.eks postoperativ smertelindring)

	Konsentrasjon		Initial Bolusdose ¹		Dose	
	mg/ml	%	ml	mg	ml	mg
Lumbal epidural kontinuerlig infusjon	2,5	0,25	5-10	12,5-25	5-7,5	12,5-18,75
Torakal epidural kontinuerlig infusjon	2,5	0,25	5-10	12,5-25	2,5-5	6,25-12,5
Epidural kontinuerlig infusjon ved vaginal fødsel	2,5	0,25	6-10	15-25	2-5	5-12,5

- 1) Dersom tilstrekkelig bolusdose **ikke** ble gitt i foregående time.
- 2) Anbefalt maksimaldose per 24 timer må ikke overskrides (se nedenfor).

I kombinasjon med et opioid kan bupivakaindosen reduseres. Pasienten bør overvåkes regelmessig gjennom hele infusjonens varighet med hensyn til blodtrykk, puls og toksiske symptomer. Ved tegn på toksiske effekter bør infusjonen umiddelbart avbrytes.

Anbefalt maksimaldose

Anbefalt maksimaldose ved en enkelt anledning beregnes ut fra verdien 2 mg/kg kroppsvekt. For voksne er den anbefalte dosen opptil 150 mg bupivakainhydroklorid i løpet av en periode på fire timer.
 Bupivacaine Baxter 2,5 mg/ml: 60 ml (150 mg bupivakainhydroklorid)
 Bupivacaine Baxter 5 mg/ml: 30 ml (150 mg bupivakainhydroklorid)
 Dosen må bestemmes ved å evaluere pasientens størrelse, alder og fysiske tilstand, så vel som andre relevante omstendigheter. Anbefalt maksimaldose per 24 timer er 400 mg.

Pediatrisk populasjon 1-12 år

Pediatriske regionale anestesiprosedyrer skal utføres av kvalifisert helsepersonell som er kjent med denne populasjonen og teknikken.
 Dosene i tabellen bør anses som retningslinjer for bruk hos barn. Individuelle variasjoner forekommer. Hos barn med en høy kroppsvekt er en gradvis reduksjon av dosen ofte nødvendig, og bør være basert på ideell kroppsvekt. Standard lærebøker bør sjekkes for faktorer som påvirker spesifikke blokadeteknikker og for individuelle pasientbehov. Den laveste dose som gir adekvat analgesi skal brukes.

Doseringsanbefalinger for barn

	Kons. mg/ml	Volum ml/kg	Dose mg/kg	Anslagstid min.	Varighet av effekt timer
Akutt smertelindring (pre- og postoperativ)					
Kaudal Epidural Administrasjon	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbal Epidural Administrasjon	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Torakal Epidural Administrasjon^{b)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Område-blokade	2,5		0,5-2,0		

(f.eks. mindre nerveblokader og infiltrasjon)	5,0		0,5-2,0		
Perifer nerveblokade (f.eks. ilioinguinal – iliohypogastrisk)	2,5		0,5-2,0	a)	
	5,0		0,5-2,0	a)	

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 anestesi nivå er nådd.

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

Aspirasjon skal gjentas før og under administrering av hoveddosen for å unngå intravaskulær injeksjon. Denne 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 en dose på 7,5-12,5 mg pr. tonsill.

Ilioinguinale-iliohypogastriske blokader er utført på barn i alderen 1 år og oppover med bupivakain 2,5 mg/ml i en dose på 0,1-0,5 ml/kg, tilsv. 0,25-1,25 mg/kg. Barn på 5 år og oppover 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, tilsv. 1-2,5 mg/kg.

Sikkerhet og effekt av Bupivacaine Baxter hos barn <1 år har 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.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, lokalanestetika av amidtypen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Intravenøs regional anestesi (Biers blokade)
- Må ikke brukes til epiduralanestesi;
 - Hos pasienter med alvorlig hypotensjon som ved kardiogent eller hypovolemisk sjokk
 - I nærvær av sykdommer i sentralnervesystemet, f.eks meningitt, poliomyelitt, tumorer, (mistenkt) økt intrakranielt trykk, intrakranielle blødninger
 - I nærvær av sykdom i columna vertebralis (f.eks spondylitt, tuberkulose, tumorer, nylige traumer), spinal stenose
 - Septikemi
 - Pernisøs anemi med subakutt kombinert degenerasjon av medulla spinalis
 - Pyogen infeksjon ved eller rundt injeksjonsstedet
 - Kardiogent sjokk, hypovolemisk sjokk, hjertesvikt
 - I nærvær av koagulasjonsforstyrrelser eller aktiv antikoagulasjonsbehandling (med unntak av lavdose heparin).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nødvendig utstyr for gjenoppliving skal være umiddelbart tilgjengelig når lokal eller generell anestesi administreres. Innen større nerveblokader bør det etableres intravenøs tilgang for gjenopplivingsformål.

Det er rapportert tilfeller av hjertestans i forbindelse med bruk av bupivakain til epiduralanestesi eller

perifer nerveblokkade hvor forsøk på gjenoppliving har vært vanskelig og hvor forlenget gjenoppliving var nødvendig før pasienten responderte. I noen tilfeller har imidlertid gjenoppliving vært umulig tross tilsynelatende tilstrekkelig forberedelse og hensiktsmessig behandling.

Store perifere nerveblokkader kan kreve administrasjon av et stort volum av lokalbedøvelse i områder med høy vaskularisering, ofte i nærheten av store blodkar hvor det er en økt risiko for intravaskulær injeksjon og/eller systemisk absorpsjon. Dette kan føre til høye plasmakonsentrasjoner. Som alle lokalbedøvende legemidler kan bupivakain forårsake akutte toksiske virkninger på det sentrale nervesystemet og det kardiovaskulære systemet når det anvendes til lokalbedøvende prosedyrer som resulterer i høye blodkonsentrasjoner av legemidlet. Dette gjelder især etter utilsiktet intravaskulær administrasjon.

Visse anestetiske teknikker er forbundet med alvorlige bivirkninger:

- Epiduralanestesi kan føre til kardiovaskulær depresjon, særlig hos pasienter med hypovolemi. Lokalanestetika bør brukes med forsiktighet til epiduralanestesi hos pasienter med nedsatt kardiovaskulær funksjon.
- I svært sjeldne tilfeller kan retrobulbært injisert væske trenge inn i subaraknoidalrommet og forårsake kraftige/alvorlige reaksjoner, inkludert forbigående blindhet, kardiovaskulær kollaps, apné, kramper. Disse symptomer skal behandles umiddelbart.
- Ved retro- og peribulbær injeksjon av lokalanestetika har man en liten risiko for vedvarende dysfunksjon av øyemuskelen. Dette skyldes hovedsakelig traume og/eller lokale toksiske effekter på muskler og/eller nerver.
- Utilsiktet intravaskulær injeksjon i hode- og nakkeområdet kan utløse cerebrale symptomer, også ved lave doser.
- Av og til kan paracervikal blokkade føre til føtal bradykardi/takykardi og fosterets puls må overvåkes nøye.

Omfanget av disse vevsskader avhenger av traumets størrelse, konsentrasjonen av lokalanestetika og hvor lenge vevet har vært eksponert for lokalanestetika. Av denne grunn skal den laveste effektive dose brukes.

Lokalanestetika bør brukes med forsiktighet hos pasienter som lider av AV-blokk II eller III, dersom de kan hemme den myokardiale ledningsevne. Eldre pasienter med alvorlig leversykdom, betydelig nedsatt nyrefunksjon eller generelt svekket tilstand behøver også spesiell oppmerksomhet.

Pasienter som behandles med antiarytmika i klasse III (f.eks. amiodaron) skal være under nøye overvåkning og EKG-monitorering, da effektene av bupivakain og antiarytmika på hjertet kan være additive.

Epiduralanestesi med ethvert lokalbedøvende middel kan forårsake hypotensjon og bradykardi hvilket bør forventes, og nødvendige forholdsregler bør tas. Dette kan omfatte forhåndsloading (pre-loading) av sirkulasjonen ved hjelp av krystalloide eller kolloidale løsninger. Dersom hypotensjon utvikles, bør det behandles raskt med en vasopressor som f.eks. efedrin 5-10 mg i.v., gjentatt etter behov.

Etter markedsføring har det vært rapportert om kondrolyse hos pasienter som har fått postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusjon av lokalanestesi. De fleste av de rapporterte tilfellene involverte kondrolyse i 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 Bupivacaine Baxter.

Dette legemidlet inneholder 3,15 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,16 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Bupivacaine Baxter hos barn <1 år er ikke etablert. Kun begrensede data er tilgjengelige.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bupivakain bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får andre lokalanestetika eller antiarytmika i klasse IB siden de toksiske effektene er additive.

Spesifikke interaksjonsstudier med bupivakain og andre lokalanestetika eller antiarytmika i klasse III (f.eks. amiodaron) er ikke utført, men det bør utvises forsiktighet (se også pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det er ingen data på bupivakains virkning på fertiliteten.

Graviditet

Kan brukes under graviditet. Et stort antall gravide kvinner og kvinner i fertil alder antas å ha blitt behandlet med bupivakain. Det er ikke rapportert reproduksjonforstyrrelser, f.eks. ingen økt forekomst av misdannelser (se også pkt. 5.3). Paracervical blokade øker risikoen for føtal bradykardi/ takykardi og fosterets hjerterefrekvens bør derfor overvåkes nøye (se også pkt. 5.2).

Amming

Bupivakain skilles ut i morsmelk, men i så små mengder at det ikke foreligger noen risiko for at barnet skal bli påvirket ved terapeutisk dosenivå.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Avhengig av anestesiteknikk og dose kan bupivakain ha en midlertidig effekt på motorikk og koordinasjon, noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør tas i betraktning at svimmelhet og kramper kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger forårsaket av legemidlet kan være vanskelig å skille fra de fysiologiske virkningene av nerveblokade (f.eks. hypotensjon, bradykardi), bivirkninger forårsaket av direkte nålstikk (f.eks. nerveskade) eller indirekte (f.eks. epidural abscess).

Nevrologiske skader er en sjelden, men kjent bivirkning av regional anestesi, spesielt ved epidural og spinal anestesi.

For informasjon om symptomer og behandling av akutt systemisk toksisitet, se pkt. 4.9.

Bivirkningene er presentert etter MedDRA organklasser og MedDRA frekvenskonvensjon.

Frekvens	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Organklasse					
Forstyrrelser i immun- systemet				Allergiske reaksjoner, anafylaktisk reaksjon/sjokk	
Nevrologiske		Parestesi,	Tegn og	Nevropati,	

sykdommer		svimmelhet	symptomer på CNS-toksisitet (kramper, cirkumoral parestesi, nummenhet i tungen, hyperakusi, tåkesyn, bevisstløshet, skjelvinger, ørhet, tinnitus, dysartri)	perifer nerveskade, araknoiditt, parese, paraplegi	
Øyesykdommer				Diplopi	
Hjertesykdommer		Bradykardi		Hjertestans, hjertearytmi	
Karsykdommer	Hypotensjon	Hypertensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Respirasjonsdepresjon	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast			
Sykdommer i lever og galleveier					Hepatisk dysfunksjon/stigning i ASAT og ALAT*
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon			

*Hepatisk dysfunksjon med reversible stigninger i ASAT, ALAT, alkaliske fosfataser og bilirubin, er observert etter gjentatte injeksjoner eller langvarig infusjon av bupivakain. Ved tegn på hepatisk dysfunksjon under behandling med bupivakain bør legemidlet seponeres.

Pediatrisk 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 blokade er gitt under sedasjon eller 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 på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt systemisk toksisitet

Symptomer:

Systemiske toksiske reaksjoner omfatter primært sentralnervesystemet (CNS) og det kardiovaskulære systemet. Slike reaksjoner skyldes høye blodkonsentrasjoner av lokalanestetika pga. (utilsiktet)

intravaskulær injeksjon, overdosering eller uvanlig hurtig absorpsjon fra sterkt vaskulariserte områder (se punkt 4.4).

Reaksjonene i CNS er lik for alle lokalanestetika av amidtypen mens hjerte-/karreaksjonene i større grad er avhengige av legemidlet, både kvantitativt og kvalitativt.

Ved utilsiktede intravaskulære injeksjoner av lokalanestetika, kan den systemtoksiske effekten inntreffe umiddelbart (i løpet av få sekunder eller noen minutter). Ved overdosering inntreffer systemtoksisitet senere (15-60 minutter etter injeksjon) pga. mer langsom økning i blodkonsentrasjonen av lokalanestetika.

CNS-toksisitet er en gradvis respons med symptomer og tegn av økende alvorlighetsgrad. De første symptomene er vanligvis ørhet, cirkumoral parestesi, nummenhet i tungen, hyperakusi, tinnitus og synsforstyrrelser. Dysartri og muskelrykninger eller tremor er mer alvorlig og inntreffer før allmenne kramper. Disse tegnene må ikke forveksles med nevrotisk atferd. Påfølgende bevisstløshet og grand mal-kramper med varighet fra noen sekunder til flere minutter kan inntre. Som følge av økt muskelaktivitet forekommer hypoksi og hyperkarbi like etter krampene, i tillegg til forstyrrelse av respirasjonen og mulig tap av funksjonelle luftveier. I alvorlige tilfeller kan det oppstå apné. Acidose øker den toksiske effekten av lokalanestetika.

Tilstanden bedres ved omdistribuerings av lokalanestetika bort fra sentralnervesystemet, samt ved og påfølgende metabolisme og utskillelse. Bedringen kan inntreffe raskt dersom det ikke er gitt store doser av legemidlet.

Kardiovaskulær toksisitet kan forekomme i alvorlige tilfeller. Som regel viser pasienten tegn på CNS-toksisitet før det inntreffer kardiovaskulære virkninger. Hos pasienter under sterk sedering eller generell anestesi kan prodromale CNS-symptomer være fraværende. Høye systemiske konsentrasjoner av lokalanestetika kan gi hypotensjon, bradykardi, arytmier og til og med hjerrestans. I sjeldne tilfeller har hjerrestans funnet sted uten CNS-effekter i forkant. Kardiovaskulære toksiske effekter er ofte relatert til depresjon av kardial og myokardial ledningsevne som fører til nedsatt minuttvolum, hypotensjon, AV-blokk, bradykardi, og av og til ventrikulære arytmier, inkludert ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer og hjerrestans. Etter en rask intravenøs bolusinjeksjon kan oppnådd blodkonsentrasjon av bupivakain i koronarkarene være så høy at sirkulasjonseffekter opptrer alene eller før effektene på CNS. Med denne mekanismen kan myokarddepresjon oppstå selv som et første symptom på forgiftning.

Hos barn kan tidlige tegn på toksisitet av lokalanestetika være vanskelig å oppdage i de tilfeller hvor blokkade er gitt under generell anestesi.

Behandling

Ved total spinal blokkade må tilstrekkelig ventilasjon sikres (frie luftveier, oksygen, om nødvendig intubasjon og kontrollert pusting). I tilfelle av hypotensjon/bradykardi gis en vasopressor, helst med inotrop effekt.

Når det er tegn på akutt systemisk toksisitet bør administrasjon av lokalanestetika umiddelbart seponeres. Behandling for å opprettholde god ventilasjon, oksygenering og sirkulasjon bør gis.

Oksygen gis alltid. Om nødvendig intubasjon og kontrollert pusting (om nødvendig med hyperventilering). Ved krampetrekninger gis diazepam. Ved bradykardi gis atropin.

Hvis sirkulasjonssvikt oppstår (hypotensjon, bradykardi), bør passende behandling med intravenøse væsker, vasopressorer, inotroper og/eller lipidemulsjoner vurderes. Gi i.v. væsker, dobutamin og om nødvendig noradrenalin. Dosen bør justeres til den kliniske situasjonen og i henhold til gjeldende retningslinjer. Efedrin kan også forsøkes. Skulle hjerrestans inntreffe kan et vellykket resultat kreve langvarig gjenopplivningsinnsats.

Enhver acidose skal behandles. Barn bør gis doser i samsvar med deres alder og kroppsvekt ved behandling av systemisk toksisitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lokalanestetika, ATC-kode: N01BB01

Bupivacaine Baxter inneholder bupivakain som er et lokalanestetikum av amidtypen med lang virkningstid. Bupivakain blokkerer impulsledningen i nervefibre via hemming av natriumiontransport gjennom nervemembraner. Lignende effekter kan ses i eksitatoriske membraner i hjernen og hjertemuskelen.

Den mest fremtredende egenskap av bupivakain er forlenget virkningstid, og forskjellen i virkningstid er forholdsvis liten ved sammenlikning av bupivakain med og uten adrenalin. Bupivakain er egnet for kontinuerlig epidural blokade. Lavere konsentrasjoner gir mindre effekt på motoriske nervefibre og kortere varighet, og kan være nyttig i lengre smertebehandling, for eksempel ved fødsel eller postoperativt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjonshastigheten av bupivakain avhenger av dose, administrasjonsvei og vaskulariteten på injeksjonsstedet. På grunn av rask absorpsjon gir interkostal blokade høyest plasmakonsentrasjon (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).

Bupivakain har fullstendig og bifasisk absorpsjon fra epiduralrommet med halveringstider på henholdsvis cirka 7 minutter og 6 timer. Langsom absorpsjon er den begrensende faktor for eliminasjon av bupivakain, noe som forklarer hvorfor den tilsynelatende halveringstiden etter epidural injeksjon er lengre enn etter intravenøs injeksjon.

Bupivakain har et fordelingsvolum ved steady state på 73 l, en intermediær ekstraksjonskvotient i leveren på 0,40, en fullstendig plasma-clearance på 0,58 l/min og en terminal halveringstid på 2,7 timer. Halveringstiden hos nyfødte er forlenget med inntil 8 timer. Barn over 3 måneder har omtrentlig samme halveringstid som voksne.

Farmakokinetikken er lik hos barn og voksne.

Det er i hovedsak bundet til alfa-1-syre-glykoprotein med en plasma-binding på 96 %. Det observerte en økning i total plasmakonsentrasjon av bupivakain etter større operasjoner. Dette er relatert til en postoperativ økning i alfa 1-syre-glykoprotein. Den ubundne, dvs. farmakologisk aktive, konsentrasjonen er lik før og etter operasjon. Dette forklarer hvorfor plasmakonsentrasjoner over toksiske nivåer kan være veltolererte.

Bupivakain gjennomgår omfattende metabolisering i leveren, hovedsakelig ved aromatisk hydroksylering til 4-hydroksy-bupivakain og N-dealkylering til PPX, begge mediert av cytokrom P450 3A4. Clearance av bupivakain er derfor avhengig av den hepatiske perfusjonen og aktiviteten av metaboliseringsenzymene.

Bupivakain passerer placenta og den ubundne konsentrasjonen av bupivakain vil være den samme hos moren og fosteret. Graden av plasmaproteinbinding hos fosteret er mindre enn hos moren, noe som resulterer i lavere totale plasmakonsentrasjoner hos fosteret.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (for PH-justering)
Saltsyre (for PH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Utfelling kan skje ved fortynning med alkaliske oppløsninger, og bupivakain bør ikke fortynnes eller gis samtidig med natriumbikarbonat-injeksjoner. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter første åpning: skal brukes umiddelbart og ubrukt oppløsning skal kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hetteglass av klart type I glass med brombutylgummipropp
20 ml hetteglass av klart type I glass med brombutylgummipropp

Pakningsstørrelser

5 og 10 X 10 ml injeksjonsvæske, oppløsning
1, 5 og 10 X 20 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.
Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk.
Kun klare oppløsninger praktisk talt uten partikler skal brukes.
Ubrukt oppløsning skal kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 14-10305

5 mg: 14-10306

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.10.2015

Dato for siste fornyelse: 03.09.2020

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2021