

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hevicain Spinal Tung 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä, liuosta, sisältää 5 mg bupivakaiinihydrokloridia.
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium, glukoosimonohydraatti.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hevicain Spinal Tung 5 mg/ml injektioneste, liuos, on tarkoitettu aikuisille ja kaikenikäisille lapsille.

Spinaalipuudutukseen.

Intratekaaliseen (subaraknoidaaliseen, spinaaliseen) puudutukseen 1,5–3 tuntia kestävässä kirurgisissa ja obstetrisissa toimenpiteissä, esim. urologisissa kirurgiassa ja alaraajaleikkauksissa (mukaan lukien lonkkaleikkauksissa) sekä vatsaleikkauksissa (mukaan lukien keisarileikkauksissa).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:

Seuraavassa taulukossa aikuisille mainitut annokset ovat ohjeellisia, ja annostus pitää sovittaa yksilöllisesti. Luvut kuvastavat oletettavasti tarvittavia keskimääräisiä annoksia. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin.

Tarvittavan annoksen laskemisessa tärkeää on hoitavan lääkärin kokemus sekä tieto potilaan fyysisestä terveydentilasta. Pienintä annosta riittävän puudutuksen aikaansaamiseksi pitää käyttää. Vaikutuksen alkamisessa ja kestossa on yksilöllistä vaihtelua, ja puudutuksen leviämisen laajuutta voi olla vaikea ennakoida, mutta siihen vaikuttaa käytettävä lääketilavuus, etenkin isobaarista liuosta käytettäessä.

Iäkkäiden ja loppuvaiheessa raskaana olevien potilaiden annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Suositeltu annostus aikuisille				
Käyttöaihe	Annostus		Vaikutuksen alkaminen	Vaikutuksen kesto
	ml	mg	min	tuntia (noin)
Urologinen leikkaus	1,5–3 ml	7,5–15 mg	5–8 min	1,5–3 tuntia
Alaraajaleikkaus, mukaan lukien lonkkaleikkaus	2–4 ml	10–20 mg	5–8 min	1,5–3 tuntia
Vatsaleikkaus (mukaan lukien keisarileikkaus)	2–4 ml	10–20 mg	5–8 min	1,5–3 tuntia

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet, imeväisikäiset ja enintään 40 kg:n painoiset lapset

Hevicain Spinal Tung -valmistetta voidaan käyttää lapsille.

Pikkulapset eroavat aikuisista mm. siten, että imeväisikäisillä ja vastasyntyneillä aivo-selkäydinnesteen tilavuus on suhteellisen suuri, minkä vuoksi tämä potilasryhmä tarvitsee suhteellisesti suuremman painoon suhteutetun (annos/kg) annoksen, jotta puudutus on yhtä tehokas kuin aikuisilla.

Pediatrisille potilaille regionaalisen anestesian saa antaa vain pätevä lääkäri, joka on perehtynyt tähän potilasryhmään ja tekniikkaan.

Taulukossa mainitut annokset ovat vain ohjeellisia pediatristen potilaiden hoidossa. Annostus on yksilöllinen. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin. Pienintä annosta riittävän puudutuksen aikaansaamiseksi pitää käyttää.

Vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja lasten suositeltu annostus	
Paino (kg)	Annos (mg/kg)
< 5	0,40–0,50 mg/kg
5–15	0,30–0,40 mg/kg
15–40	0,25–0,30 mg/kg

Antotapa

Vain selkäydinnesteeseen.

Spinaali-injektiona.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys bupivakaiinihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys amidityypisille paikallispuudutteille.
- Laskimopuudutus (Bierin laskimopuudutus), sillä bupivakaiinin vuotaminen verenkiertoon voi aiheuttaa akuuttia toksisuutta.

Spinaalipuudutuksen yleisiä vasta-aiheita ovat

- akuutti aktiivinen keskushermoston sairaus, kuten aivokalvotulehdus, kasvaimet, polio, kallonsisäinen verenvuoto, kohonneen kallonsisäisen paineen paheneminen tai sen epäily
- spinaalistenosi ja aktiivinen sairaus (esim. spondyliitti, tuberkuloosi, kasvain) tai äskettäinen trauma (esim. selkärangan murtuma)

- sepsis
- pernisioidi anemia, johon liittyy subakuutti yhdistetty selkäydinrappeuma
- märkäinen ihotulehdus lannepistokohdassa tai sen läheisyydessä
- sydänperäinen tai hypovoleeminen sokki ja sydämen vajaatoiminta
- hyytymishäiriöt tai parhaillaan käytettävä antikoagulanttihoito
- sydänlihaskas-, iskeemisen- tai läppäperäinen spesifinen sydän- ja verisuonisairaus, jos tehtävä lääketieteellinen toimenpide edellyttää puuduttamista T6-alueelle saakka.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Spinaalipuudutuksen saa antaa vain lääkäri, jolla on siihen tarvittavat tiedot ja kokemus.

Regionaalinen anestesia tai paikallispuudutus on toteutettava aina tiloissa, joissa on asianmukaiset välineet ja henkilökunta. Elvytysvälineistö ja elvytyksessä tarvittavat lääkkeet pitää olla heti saatavissa, ja anestesia- ja elvytyslääkärin pitää olla jatkuvasti läsnä.

Laskimotie pitää olla avattu, esim. laskimokanyyli asetettu, ennen spinaalipuudutuksen aloittamista. Lääkärin on ryhdyttävä tarvittaviin varotoimiin, jotta vältetään valmisteeseen injisointi verisuoneen. Lääkärin pitää olla tarkoituksenmukaisesti koulutettu ja perehtynyt diagnoosiin sekä haittavaikutusten, systeemisen toksisuuden ja muiden komplikaatioiden hoitoon (ks. kohta 4.8 ja 4.9).

Spinaali-injektion saa antaa vasta sitten, kun subarahnoidaalitila on tunnistettu selkeästi lannepiston avulla.

Bupivakaiini voi muiden paikallispuudutteen tavoin suurina pitoisuuksina plasmassa aiheuttaa keskushermoston sekä sydämen ja verisuoniston akuuttia toksisuutta, etenkin jos valmistetta annetaan vahingossa verisuoneen tai jos sitä injisoidaan alueille, joilla verisuonitus on runsasta.

Bupivakaiinin suurten systeemisten pitoisuuksien yhteydessä on raportoitu kammioperäisiä rytmihäiriöitä, kammioväriä, äkillisiä sydän- ja verisuoniperäisiä kollapseja ja kuolemia. Spinaalipuudutuksessa käytettävien normaalien annosten yhteydessä ei oletettavasti esiinny suuria systeemisiä pitoisuuksia.

Jos regionaalinen anestesia on aiheellinen potilaille, joilla on angina pectoris tai joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti, usein suositetaan epiduraalipuudutusta, jolloin voimakas hypotensio on hallittavissa, sillä puudutusvaikutus alkaa hitaammin. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa spinaalipuudutus subarahnoidaalikatetrin kautta, jolloin puudutus alkaa vähitellen.

Regionaalinen anestesia on usein optimaalinen puudutusmenetelmä, mutta jotkut potilasryhmät edellyttävät erityistä huomiota vaikeasta asteisten haittavaikutusten riskin minimoimiseksi:

- iäkkäät potilaat, joiden yleiskunto on heikentynyt; potilaalla oleva asidoosi tai hypoksia lisää keskushermoston tai sydämen ja verisuonien toksisten reaktioiden riskiä ja vaikeusastetta
- raskauden loppuvaiheessa olevat potilaat
- potilaat, joilla on osittainen tai täydellinen eteis-kammiokatkos, sillä paikallispuudutteet voivat heikentää sydänlihaksen sähköjohtokykyä
- potilaat, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai munuaisten vajaatoiminta
- hypovoleemiset potilaat, sillä näille potilaille voi kehittyä äkillinen ja vaikea-asteinen hypotensio spinaalipuudutuksen aikana käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta; spinaalipuudutuksen jälkeen aikuisilla havaittu hypotensio ei ole yleistä alle 8-vuotiailla lapsilla
- luokan III rytmihäiriölääkkeitä (amiodaroni) käyttäviä potilaita pitää seurata tarkoin, ja EKG-seuranta pitää harkita, sillä sydänvaikutukset voivat olla additiivisia (ks. kohta 4.5).

Spinaalipuudutuksen harvinainen, mutta vakava, haittavaikutus on laajentunut tai täydellinen spinaalipuudutus, josta aiheutuu sydämen ja verisuonten lamaantuminen ja hengityslama. Sydämen ja verisuonten lamaantuminen aiheutuu laajasta sympaattisesta salpauksesta, joka voi aiheuttaa hypotensiota ja bradykardiaa tai jopa sydämen vajaatoimintaa. Hengityslama voi aiheutua hengitysilihasten, myös pallean, hermotuksen salpautumisesta.

Iäkkäillä ja raskauden loppuvaiheessa olevilla potilailla on tavanomaista suurempi voimakkaan tai täydellisen spinaalisalpauksen riski. Siksi näiden potilasryhmien annosta pitää pienentää.

Spinaalipuudutus voi aiheuttaa hypotensiota tai bradykardiaa. Näiden riskiä voidaan pienentää esikuormittamalla verenkiertoa kristalloidi- tai kolloidiliuoksella tai vasopressorilla.

Hypotensio on yleinen potilailla, joilla on hypovolemia verenvuodon tai elimistön kuivumisen seurauksena, sekä potilailla, joiden aortta-alaonttolaskimo on tukkeutunut vatsakasvaimen vuoksi tai raskauden loppuvaiheessa suurikokoisen kohdun vuoksi. Potilaat, joilla on sydän- ja verisuoni- tai aivoverisuonisairaus, sietävät hypotension huonosti.

Spinaalipuudutus voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa neurologisen vaurion ja sen seurauksena parestesioita, puutuneisuutta, motorista heikkoutta ja halvaantumisen. Tällaiset vauriot ovat toisinaan pysyviä.

Spinaalipuudutus ei oletettavasti vaikuta haitallisesti neurologisiin sairauksiin, kuten MS-tautiin, toispuolihalvaukseen, alaraajahalvaukseen ja neuromuskulaarisiin vammoihin, mutta edellyttää varovaisuutta. Hyöty-riskisuhde pitää arvioida ennen kuin hoito aloitetaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bupivakaiinin käytössä pitää olla varovainen, jos potilas saa muita paikallispuudutteita tai muita lääkkeitä, jotka ovat rakenteellisesti samankaltaisia kuin amidityyppiset paikallispuudutteet, esim. tietyt luokan IB rytmihäiriölääkkeet (esim. lidokaiini), koska toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Bupivakaiinilla ja luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaroni) ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia, mutta varovaisuutta kehoitetaan noudattamaan (ks. kohta 4.4).

Simetidiini vähentää bupivakaiinin puhdistumaa, mikä voi lisätä bupivakaiinin toksisuuden riskiä.

Bupivakaiinin ja verapamiilin samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sydänkatkoksen.

Bupivakaiinin ja propofolin samanaikainen käyttö voi lisätä propofolin nukuttavaa vaikutusta.

Bupivakaiinin ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa bradykardiaa ja hypotensiota, joista voi aiheutua tajuttomuus.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Voidaan käyttää raskauden aikana. Lukuisat naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ovat oletettavasti saaneet bupivakaiinia. On huomattava, että raskauden loppuvaiheessa annosta pitää pienentää 20–30 % vastasyntyneelle lapselle aiheutuvan hengityslaman, hypotension ja bradykardian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Bupivakaiini läpäisee istukan. Bupivakaiinin pitoisuus napanuorassa on pienempi kuin äidin seerumissa, mutta vapaan bupivakaiinin pitoisuudet pysyvät samoina.

Imetys

Hevicain Spinal Tung -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana. Bupivakaiini erittyy rintamaitoon, mutta määrä on niin pieni, että terapeuttisista annoksista lapselle aiheutuvat vaikutukset ovat epätodennäköisiä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paikallispuudutteilla voi suoran puudutusvaikutuksen lisäksi olla hyvin lieviä vaikutuksia psyykkisiin toimintoihin ja koordinaatiokykyyn, vaikka selkeää keskushermostotoksisuutta ei olisikaan, ja tällaiset vaikutukset saattavat tilapäisesti heikentää motoriikkaa ja vireystilaa.

4.8 Haittavaikutukset

Hevicain Spinal Tung -valmisteen haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin muilla spinaalipuudutukseen käytettävillä pitkävaikutteisilla paikallispuudutteilla. Lääkkeestä aiheutuvia haittavaikutuksia voi olla vaikea erottaa hermoston fysiologisista vaikutuksista (esim. hypotensio, bradykardia ja ohimenevä virtsaumpi), injektioista suoraan aiheutuvista reaktioista (esim. spinaalihematooma) tai neulanpistosta epäsuoraan aiheutuvista reaktioista (esim. aivokalvotulehdus, epiduraalinen märkäpesäke) tai aivo-selkäydinnesteen vuotamiseen liittyvistä reaktioista (esim. duurapiston jälkeinen päänsärky).

Haittatapahtumien esiintymistiheys esitetään seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki
Hermosto	Yleinen	Duurapiston jälkeinen päänsärky
	Melko harvinainen	Parestesiat, pareesi, tuntohäiriöt
	Harvinainen	Tahaton täydellinen spinaalialpaus, alaraajahalvaus, halvaantuminen, neuropatia, lukinkalvotulehdus
Sydän	Hyvin yleinen	Bradykardia
	Harvinainen	Sydänpysähdys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaumpi, virtsanpidätuskyvyttömyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasten heikkous, selkäkipu
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset ovat lapsilla samankaltaisia kuin aikuisilla, mutta lapsilla paikallispuudutetoksisuuden varhaisoireita voi olla vaikea havaita, jos puudutus annetaan sedaatiossa tai nukutettuna.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ovat hypotensio, bradykardia, rytmihäiriöt, keskushermostovaikutukset.

Akuutti systeeminen toksisuus

Hevicain Spinal Tung ei terapeuttisina annoksina käytettynä todennäköisesti saa aikaan niin suuria pitoisuuksia veressä, että siitä aiheutuisi systeemistä toksisuutta. Systeemistä toksisuutta voi kuitenkin aiheutua, jos samanaikaisesti annetaan muita paikallispuodutteita, sillä toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Hoito

Jos potilaalla on akuutin systeemisen toksisuuden tai täydellisen spinaalialpauksen oireita, paikallispuodutteen anto on heti lopetettava. Hyvän ventilaation, hapensaannin ja verenkierron ylläpitämiseksi pitää antaa hoitoa.

Happea on annettava aina. Intubaatio ja ventilaation kontrollointi tarvittaessa.

Jos verenkierron vajaatoimintaa ilmenee, painelu-puhalluselytys on aloitettava heti. Esim. dobutamiinia laskimoon ja mahdollisesti noradrenaliinia laskimoon (aluksi 0,05 mikrogrammaa/kg/min, lisätään tarvittaessa annoksina 0,05 mikrogrammaa/kg/min 10 minuutin välein, vaikeissa tapauksissa hemodynaamisessa seurannassa). Optimaalinen hapensaanti, ventilaatio, verenkierron stabilointi ja asidoosin hoito ovat elintärkeitä.

Sydämen ja verenkierron lamaantuessa (hypotensio, bradykardia) pitää antaa vasopressoria (mieluiten inotrooppisesti vaikuttavaa), esim. 5–10 mg efedriiniä laskimoon, ja tarvittaessa annetaan uusi samansuuruisen annos 2–3 minuutin kuluttua. Myös nesteytys laskimoon voi olla tarpeen. Lapsille annettava efedriiniannos pitää säätää iän ja painon mukaan.

Jos systeemisestä toksisuudesta aiheutuu kramppeja, hoitona on ylläpidettävä hapensaantia, lopetettava krampit ja helpotettava verenkiertoa. Tarvittaessa pitää antaa happea ja tukea ventilaatiota (naamarilla ja hengityspalkeella tai trakeaali-intubaatiolla). Jos krampit eivät lopu spontaanisti 15–20 sekunnissa, on annettava laskimoon kouristuksia estävää lääkettä. 1–3 mg/kg tiopentaalinatriumia laskimoon lopettaa krampit nopeasti. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 0,1 mg/kg diatsepaamia laskimoon, vaikka sen vaikutus on hidas. Pitkäkestoiset krampit voivat vaarantaa potilaan hengityksen ja hapensaannin. Näissä tilanteissa lihasrelaksantti-injektion (esim. 1 mg/kg suksametoniumia) pitäisi lopettaa krampit, jotta hengitystä ja hapensaantia voidaan kontrolloida. Tällöin pitää harkita intubointia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisuudutteet, ATC-koodi: N01B B01

Vaikutusmekanismi

Hevicain Spinal Tung sisältää bupivakaiinia, joka on amidityyppinen paikallisuudute. Bupivakaiini salpaa ohimenevästi hermoärsykkeiden johtumisen estämällä natriumionien kuljetuksen hermokalvon läpi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hevicain Spinal Tung on hyperbaarinen ja tarkoitettu spinaalipuudutukseen. Painovoima vaikuttaa alkuvaiheessa sen pääsyyn subaraknoidaalitilaan. Pienen annoksen spinaalisesta annosta aiheutuu suhteellisen pieni pitoisuus ja lyhyt vaikutusaika. Glukoosia sisältämätöntä bupivakaiini-injektioliuosta annettaessa salpaus on huonommin ennakoitavissa, mutta vaikutusaika on pidempi kuin glukoosia sisältävällä Hevicain Spinal Tung -valmisteella.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Bupivakaiinin pKa on 8,2 ja jakautumisen kerroin on 346 (25-asteisen n-oktanolifosfaattipuskurin pH 7,4). Bupivakaiinin metaboliittien farmakologinen aktiivisuus on heikompi kuin bupivakaiinin. Bupivakaiinin imeytyminen subaraknoidaalitilasta on täydellistä ja kaksivaiheista, ja puoliintumisaajat näissä vaiheissa ovat noin 50 minuutin ja 408 minuutin luokkaa. Hitaampi imeytymisvaihe on bupivakaiinin eliminaationopeutta rajoittava tekijä, mikä selittää sen, miksi näennäinen puoliintumisaika on subaraknoidaalissa annossa pidempi kuin annossa laskimoon. Spinaalipuudutuksessa tarvitaan pienempi annos, joten bupivakaiinin pitoisuus plasmassa on spinaalipuudutuksen jälkeen pieni verrattuna pitoisuuteen, kun regionaaliseen anestesiaan käytetään muita menetelmiä. Pitoisuus plasmassa suurenee yleensä noin 0,4 mg/l kutakin injisoitua 100 mg:aa kohden. Tämä tarkoittaa, että 20 mg:n annoksesta plasmassa saatava pitoisuus on noin 0,1 mg/l.

Jakautuminen

Laskimoon annetun bupivakaiinin kokonaispuhdistuma plasmasta on 0,58 l/minuutissa, ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa on noin 73 l, terminaalinen puoliintumisaika on 2,7 tuntia ja erittymissuhde maksan kautta on 0,38. Bupivakaiini sitoutuu plasmassa pääasiassa alfa-1-glykoproteiiniin happimuodossa ja proteiiniin sitoutumisaste on 96 %. Bupivakaiinin puhdistuma tapahtuu pääasiassa metaboloitumalla maksassa, ja maksaentsyymien aktiivisuuden ja maksan verenkierron muutokset vaikuttavat siihen.

Bupivakaiini läpäisee istukan helposti ja saavuttaa nopeasti tasapainotilan sitoutumattoman lääkeaineen suhteen. Sikiöllä kokonaispitoisuus plasmassa on pienempi, sillä sitoutuminen plasmassa on sikiöllä vähäisempää kuin äidillä.

Biotransformaatio

Bupivakaiini metaboloituu lähinnä maksassa, pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta 4-hydroksibupivakaiiniksi ja N-dealkylaation kautta pipekolylyksyliidiiniksi (PPX). Kumpikin metabolia tapahtuu sytokromi P450 3A4:n välityksellä.

Eliminaatio

Bupivakaiinista noin 1 % erittyy muuttumattomana aineena virtsaan 24 tunnin kuluessa ja noin 5 % pipekolylyksyliidiininä. Bupivakaiinin jatkuvan annon aikana ja sen jälkeen pipekolylyksyliidiiniin ja 4-hydroksibupivakaiinin pitoisuudet plasmassa ovat pieniä kanta-aineeseen verrattuna.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikka on lapsilla samankaltainen kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosimonohydraatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.
Liuos on käytettävä heti ampullin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 x 4 ml:n lasiampullit läpipainopakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset valmisteet pitää tarkistaa ennen antoa silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia eikä värimuutoksia, sikäli kuin se on liuoksen ja sen pakkauksen suhteen mahdollista. Liuosta ei saa käyttää, jos se on värjäytynyttä, sameaa tai siinä on hiukkasia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35864

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.09.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hevicain Spinal Tung 5 mg/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Spinalanestesi.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn över 12 år:

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

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

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

Rekommenderad dos för vuxna				
Indikation	Dos		Tillslagstid	Duration
	ml	mg	min	Timmar (ca)
Urologisk kirurgi	1,5 – 3 ml	7,5 – 15 mg	5 – 8 min	1,5 – 3 timmar

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

Pediatrisk population

Nyfödda, spädbarn och barn upp till 40 kg

Hevicain Spinal Tung kan användas hos barn.

En av skillnaderna mellan små barn och vuxna är den relativt höga CSF-volymer hos spädbarn och nyfödda, vilket kräver en relativt högre dos per kg för att åstadkomma samma nivå av blockad jämfört med vuxna.

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

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

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

Administreringsätt

Endast för intratekal användning.
Spinal injektion.

4.3 Kontraindikationer

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

Generella kontraindikationer vid intratekal anestesi inkluderar:

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

4.4 Varningar och försiktighet

Intratekal anestesi ska endast utföras av läkare med nödvändig kunskap och erfarenhet.

Regional eller lokal anestesi ska alltid utföras i utrymmen med adekvat utrustning och personalbemanning. Utrustning och läkemedel för återupplivning ska finnas omedelbart tillgängliga och anestesilog ska vara konstant närvarande.

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

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

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

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

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

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

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

En ovanlig, men allvarlig biverkning av spinalanestesi är utbredd eller total spinalblockad som resulterar i kardiovaskulär depression och andningsdepression. Den kardiovaskulära depressionen orsakas av omfattande sympatisk blockad som kan resultera i hypotension och bradykardi eller till och med hjärtsvikt. Andningsdepression kan orsakas av blockad av innerveringen av andningsmusklerna, inklusive diafragma.

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

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

Hypotension är vanlig hos patienter med hypovolemi på grund av blödning eller dehydrering och hos patienter med aortocaval ocklusion på grund av abdominala neoplasmer eller stor uterus i sena stadier

av graviditeten. Hypotension tolereras dåligt av patienter med kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom.

I sällsynta fall kan spinalanestesi ge upphov till neurologisk skada som resulterar i parestesier, anestesi, motorisk svaghet och förlamning. Ibland kan dessa skador vara permanenta.

Neurologiska störningar, såsom multipel skleros, hemiplegi, paraplegi och neuromuskulära skador tros inte påverkas negativt av spinalanestesi men försiktighet bör iaktas. Innan behandling påbörjas bör bedömning av risk/nyttabalansen utvärderas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bupivakain ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med andra lokalanestetika eller medel som är strukturellt lika lokalanestetika av amidtyp, dvs klass IB antiarytmika (t ex lidokain) eftersom toxiska effekterna är additiva.

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

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

Samtidig användning av bupivakain och verapamil kan resultera i hjärtblock.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kan användas. Ett stort antal kvinnor i fertil ålder antas ha blivit behandlade med bupivakain.

Observera dock att dosen bör reduceras med 20–30 % för patienter i sena stadier av graviditet pga. risken för andningsdepression, hypotension och bradykardi hos det nyfödda barnet (se avsnitt 4.4).

Bupivakain passerar placenta. Även om koncentrationen av bupivakain i navelsträngsblodet är lägre än moderns serumkoncentrationer är den fria bupivakainkoncentrationen densamma.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förutom den direkt anestetiska effekten kan lokalanestetika ha en mycket svag effekt på mental förmåga och koordination även vid avsaknad av uppenbar CNS-toxicitet och kan orsaka tillfällig nedsättning av den motoriska förmågan och uppmärksamheten.

4.8 Biverkningar

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

Biverkningar anges med följande frekvens:

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

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Postdural punkteringshuvudvärk
	Mindre vanliga	Parestesi, pares, dysestesi
	Sällsynta	Oavsiktlig total spinal blockad, paraplegi, förlamning, neuropati, araknoidit
Hjärtat	Mycket vanliga	Bradykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinretention, urininkontinens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsvaghet, ryggsmärta
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotension

Pediatrisk population

Biverkningar hos barn liknar dem hos vuxna, men hos barn kan tidiga tecken på lokalanestetisk toxicitet vara svår att upptäcka i de fall där blockaden ges under sedering eller narkos.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Finland

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Akut systemisk toxicitet

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

Behandling

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

Syrgas ges alltid. Vid behov intubation och kontrollerad andning.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, ATC-kod: N01B B01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Efter intravenös administrering har bupivakain en total plasmaclearance på 0,58 l/minut och distributionsvolymen i steady-state är ca 73 l, terminala halveringstiden vid elimination är 2,7 timmar och hepatiskt extraktionsratio ca 0,38. Det är huvudsakligen bundet till alfa-1-glykoprotein i syreform i plasma med en proteinbindning på 96 %. Clearance av bupivakain sker huvudsakligen genom metabolisering i levern och påverkas av ändringar i leverenzymernas aktivitet och blodcirkulationen i levern.

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

Metabolism

Bupivakain metaboliseras nästan helt i levern, i huvudsak genom aromatisk hydroxylering till 4-hydroxi-bupivakain och N-dealkylering till pipercolylxylidin (PPX), vilka båda medieras genom cytokrom P450 3A4.

Eliminering

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

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos barn liknar den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukosmonohydrat
Natriumhydroxid (för pH justering)
Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år
Lösningen ska användas direkt efter att ampullen brutits.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga speciella förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull i blister: 5 x 4 ml
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35864

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.09.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.02.2023