

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicain Spinal 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää bupivakaiinihydrokloridia 5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Väritön, kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Spinaalipuudutus aikuisille ja kaikenikäisille lapsille.

Isobaarisia puudutusaineita suositellaan käytettäväksi erityisesti L1-alueen alapuolisessa puudutuksessa esim. alaraajojen, rectumin, perineumin sekä virtsa- ja sukupuolielinten kirurgiassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 40 kg painavat lapset

Spinaalipuudutuksessa käytetään 2–4 ml:n puudutetilavuutta, mikä vastaa 5,0 mg/ml pitoisuudella 10–20 mg:n bupivakaiiniannoksia. Yli 4 ml:n annoksia ei suositella käytettäväksi. Puudutusvaikutus alkaa 5–10 minuutissa ja kestää 1–3 tuntia. Jos spinaalipuudutukseen käytetään bupivakaiinin adjuvanttina opioideja (morfiinihydrokloridilla on tämä indikaatio), voidaan bupivakaiiniannostelua pienentää 25–30 %.

Isobaarinen 0,5 % bupivakaiini 2–3 ml annoksella makaavalle potilaalle aiheuttaa yleensä L1-tasolle ulottuvan anestesian. Jos annetaan 3–4 ml makaavalle potilaalle, saadaan puolestaan T5-tason alapuolinen anestesia. Puudutuksen taso voi kuitenkin vaihdella huomattavasti potilaskohtaisesti.

Loppuraskauden aikana ja iäkkäillä on lisääntynyt korkean tai totaalisen spinaaliblokin kehittymisen riski. Näillä potilailla annostusta tulisikin pienentää. Myös potilailla, joilla on sydän- tai maksasairaus, voi olla syytä pienentää annosta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet, imeväisikäiset ja lapset 40 kg:n painoon asti.

Pikkulapsilla aivoselkäydinnesteen painoon suhteutettu tilavuus on suurempi kuin aikuisilla, 4 ml/kg vs. 2 ml/kg. Lapsilla 50 % kokonaisvolyymistä sijaitsee lumbaalialueella ja aikuisilla 25 %.

Subaraknoidaalitilan hydrostaattinen paine lapsilla on myös pienempi kuin aikuisilla. Niinpä painokiloa kohti laskettu bupivakaiiniannos onkin pienillä lapsilla suurempi.

Spinaalipuudutuksen laitto pikkulapsille edellyttää usein sedaatiota/yleisanestesiaa. Tällöin on huolehdittava riittävästä hengityksen ja verenkierron valvonnasta. Puudutteen antajan pitää olla klinikko, jolla on kokemusta lapsipotilaiden hoidosta ja puudutustekniikasta. Sentraalisten puudutusten laitossa puuduttajalla täytyy olla avustaja, jolloin lääkäri puuduttaa ja avustaja valvoo lapsen vointia.

Alla olevan taulukon annossuosituksia on pidettävä ohjeellisina. Potilaskohtaiset erot ovat mahdollisia. Puudutettaessa on aina käytettävä pienintä mahdollista annosta.

Suositusannokset vastasyntyneille, imeväisikäisille ja lapsille (**huomaa yksiköt**)

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille amidityypisille puudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Puudutettavan alueen infektio.
- Hyytymishäiriöt tai oraallinen antikoagulanttihoito.
- Vakavat keskushermostosairaudet kuten aivoselkäydinnestekierron esteet, meningiitti, sepsis, kallonsisäiset verenvuodot tai muusta syystä kohonnut kallonsisäinen paine, aivokasvaimet, selkäytimen traumat, verenvuodot, kasvaimet, metastasit tai infektiot, kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, hypovolemia tai sokki sekä potilaan huono ko-operaatio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Puudutteita tulee käyttää ainoastaan, jos niiden aiheuttamien mahdollisten haittavaikutusten hoitamiseen on riittävät valmiudet. Näitä ovat ensiapu- ja elvytysvalmius sekä mahdollisuus suonensisäiseen neste- ja lääkehoitoon. Tarvittavan välineistön ja hoidossa käytettävien lääkkeiden tulee olla nopeasti saatavilla ja suonyhteyden on syytä olla valmiina.

Bupivakaiinin kardiotoxisuus on muita paikallispuudutteita suurempi. Muun muassa kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, kammiovärinää ja sydänpysähdyksiä on esiintynyt korkeiden plasmapitoisuuksien yhteydessä (ks. kohta 4.9). Joissain tapauksissa tavanomaiset resuskitaatiotoimenpiteet eivät ole tehonneet bupivakaiinin aiheuttamien reaktioiden hoidossa, ja kuolemantapauksia tästä syystä on kuvattu. Spinaalipuudutuksissa käytetyt puudutemäärät ovat kuitenkin niin pieniä, että systeeminen toksisuus on epätodennäköistä.

Loppuraskauden aikana ja iäkkäillä on lisääntynyt korkean tai totaalisen spinaaliblokin kehittymisen riski. Näillä potilailla annostusta tulisi pienentää.

Potilailla, joilla on ennestään neurologisia sairauksia tai spinaalisten oosi tai muu selkärangan poikkeavuus, saattaa olla lisääntynyt hermovaurion riski, ja puudutteen leviäminen saattaa olla epätyypillistä. Näiden potilaiden puuduttamisen suhteen tuleekin noudattaa erityisen huolellista tarveharkintaa.

Varovaisuutta on noudatettava puudutettaessa potilaita, jotka kärsivät hypoksiasta tai vakavasta hengitysvajaudesta. Epilepsiapotilaita ja muita kouristuksille tai tajuttomuuskohtauksille alttiita potilaita, *myasthenia gravis* -potilaita tai muista hermolihaskohtumiseen vaikuttavista sairauksista kärsiviä potilaita on niin ikään puudutettava varoen. Sama pätee potilaisiin, joilla on sydänsairaus, kuten johtumishäiriö tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sekä monisairaisiin tai muuten

huonokuntoisiin potilaisiin.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös puudutettaessa pikkulapsia vastasyntyneistä kaksivuotiaisiin, iäkkäitä sekä raskaana olevia potilaita, joilla bupivakaiinin vaikutus voi olla tavanomaista voimakkaampi tai pitkäkestoisempi (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava myös puudutettaessa potilaita, joiden maksan verenkierto on jostakin syystä heikentynyt, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa tai joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Nämä varoitukset on huomioitava etenkin pitkäkestoisen tai toistuvan puuduteannostelun yhteydessä. Erityisen huolellista tarveharkintaa on noudatettava, jos potilaalla on jokin keskushermostosairaus, sydämen vajaatoiminta tai hengitysinsuffiensi (ks. kohta 4.3). Spinaalipuudutus voi aiheuttaa bradykardiaa ja hypotensiota, joka etenkin hypovoleemisilla potilailla voi olla äkillinen ja vaikea.

Puudutettaessa rytmihäiriölääkkeitä saavia potilaita on syytä noudattaa varovaisuutta mahdollisten additiivisten sydänvaikutusten ja sydänlihasta lamaavan vaikutuksen takia.

Ennen puudutteen ruiskuttamista tulee varmistua neulan oikeasta sijainnista (selkäydinnesteen vapaa kulku neulaan). Harvinainen spinaalipuudutuksen komplikaatio on korkea tai totaalinen spinaaliblokki (ks. kohta 4.9). Puudutustason on havaittu muuttuvan jopa 1,5–2 tuntia spinaalipuudutteen ruiskuttamisen jälkeen, kun potilaan asentoa muutetaan. Puudutuksiin on harvinaisissa tapauksissa kuvattu liittyvän hermovaurioita, eikä puudutetta tule ruiskuttaa, mikäli ruiskutus aiheuttaa parestesiaa tai epämiellyttävää paineen tunnetta.

Torakaalisegmentteihin ulottuva spinaalipuudutus aiheuttaa sympaattisen blokadin, johon liittyy kapasitanssilaskimoiden laajeneminen, vähentynyt laskimopaluu, sydämen minuuttitilavuuden aleneminen ja hypotensio. Tämä voidaan yleensä estää lisänesteytyksellä ja tarvittaessa lääkityksellä (hoidoksi sopii efedriini ja atropiini). Spinaalipuudutukseen toisinaan liittyvä hengityspysähdys johtuu hengityskeskukseen hypoksiasta, joka luultavimmin johtuu verenpaineen laskun aiheuttamasta hypoperfuusiosta (ks. kohta 4.9). Jos spinaalipuudutuksessa käytetään adjuvantteina opioideja, nämä voivat voimistaa hengityslamaa. Spinaalipuudutus voimistaa parasympaattista aktivaatiota ruuansulatuskanavassa, mikä voi ilmetä pahoinvointina ja oksenteluna. Spinaalipuudutus ei altista virtsaummelle yleisanestesiaa enemmän, mutta tästä huolimatta perioperatiivisessa nesteytyksessä on syytä noudattaa kohtuullisuutta ja antaa potilaalle ohjeet, jos hän ei ole virtsannut ennen kotiutusta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spinaalipuudutuksissa käytettävät puudutemäärät ovat niin pieniä, että yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Spinaalipuudutuksessa samanaikaisesti annostellut opioidit voivat potensoida hengityslamaa.

Luokan I rytmihäiriölääkkeiden (disopyramidi, flekainidi, kinidiini, lidokaiini, meksiletiini, propafenoni) vaikutukset korostuvat yhteiskäytössä bupivakaiinin kanssa ja toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Myös muiden rytmihäiriölääkkeiden (kuten ryhmä III, esim. amiodaroni) käytön yhteydessä sekä kalsiuminestäjiä saavilla potilailla on syytä noudattaa varovaisuutta mahdollisen additiivisen sydänvaikutuksen takia.

Yhteiskäyttöä mepivakaiinin kanssa tulee välttää, sillä se voi johtaa mepivakaiinin vapaan pitoisuuden kasvuun.

CYP3A4:n inhibiittorit, kuten itrakonatsoli, vaikuttavat jonkin verran bupivakaiinin oksidatiivista metaboliaa ja puhdistumaa hidastavasti (20–25 %).

Propranololi ja mahdollisesti muutkin beetasalpaajat saattavat hidastaa bupivakaiinin puhdistumaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bupivakaiinin käytöstä raskauden aikana ja synnytyksessä on runsaasti kokemusta. Epämuodostumien lisääntymistä tai muuta haitallista vaikutusta sikiöön ei ole todettu. Eläinkokeissa on suurilla annoksilla osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Bupivakaiinia ei tämän takia pidä antaa raskauden alkuvaiheessa, ellei saatua hyötyä arvioida mahdollisia riskejä suuremmaksi. Ihmiselle aiheutuvasta vaarasta ei ole kuitenkaan näyttöä.

Imetys

Bupivakaiini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä on epätodennäköistä, että siitä aiheutuisi haittaa lapselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Puudutteet ja puudutukset voivat tilapäisesti heikentää liikkumis- ja koordinaatiokykyä. Puudutevaikutuksen lakattua ei ole todennäköistä, että bupivakaiini heikentäisi suorituskykyä liikenteessä tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Bupivakaiinin aiheuttamat vakavat neurologiset ja kardiovaskulaariset haittavaikutukset liittyvät yleensä yliannostukseen tai tahattomaan suonensisäiseen tai hermonsisäiseen annosteluun. Spinaalipuudutuksissa käytetyt puudutemäärät ovat niin pieniä, että systeeminen toksisuus on epätodennäköistä. Spinaalipuudutuksen taso voi kuitenkin joissain tilanteissa (esimerkiksi potilaan asennon muuttuessa) nousta liian korkeaksi, mistä voi seurata kardiorespiratorisia haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Yliherkkyys amidityyppisille puudutteille on erittäin harvinaista. Yliherkkyysreaktio voi ilmetä ihottumana, turvotuksena, keuhkoputkien ahtautumisena tai anafylaktisena sokkina.

Spinaalipuudutuksen jälkeinen päänsärky ja selkäsärky ovat tavallisia, mutta kun puudutus pistetään ohuella neulalla, päänsärkyä ja selkäsärkyä esiintyy alle 10 %:lla potilaista.

Spinaalipuudutus voi erittäin harvoin, käytetystä puudutteesta riippumatta, aiheuttaa tai levittää infektioita sekä aiheuttaa palautuvia tai palautumattomia hermovaurioita.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset (> 1/100), melko harvinaiset (> 1/1 000, <1/100), harvinaiset (< 1/1 000 mukaan lukien yksittäiset raportit).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Infektiot			Meningiitti, aseptinen meningiitti
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki
Hermosto	Postpunktionaalinen päänsärky	Parestesia, pareesi, dysestesia	Neuropatia, araknoidiitti, totaalinen spinaaliblokki, paraplegia, paralyysi, Hornerin oireyhtymä
Sydän			Sydänpysähdys, rytmihäiriöt
Verisuonisto	Hypotensio, bradykardia		

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökkös, selkäsärky	
Munuaiset ja virtsatie	Virtsaretentio		

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset ovat samanlaisia kuin aikuisilla, mutta lapsilla varhaisia merkkejä paikallispuudutteen toksisuudesta voi olla vaikeaa havaita, jos puudute annetaan sedaation tai yleisanestesian aikana.

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

Oireet

Jos bupivakaiinia joutuu verenkiertoon suuria määriä tahattoman suonensisäisen annostelun yhteydessä, toksiset vaikutukset ilmenevät nopeasti. Yliannostustapauksissa bupivakaiini imeytyy verenkiertoon hitaammin ja yliannostuksen oireet ilmenevät myöhemmin, yleensä 20–30 minuutin jälkeen. Asidoosi, hypoksia tai hyperkalemia pahentavat toksisia vaikutuksia. Lievimpinä keskushermosto-oireina voi ilmetä levottomuutta, pyörrytystä, korvien soimista, näköhäiriöitä (kaksoiskuvat), suun ympäröivän puudutusta ja metallin makua suussa. Näitä seuraavat eksitatoriset oireet, kuten vapina, lihasnykäykset (alkavat kasvoista ja raajojen distaaliosista) ja toonis-klooniset kouristukset. Vaikeammassa myrkytyksessä seuraa keskushermostolama, hengitys heikkenee ja voi pysähtyä. Hypoksia, hyperkarbia ja asidoosi pahenevat myrkytyksen edetessä ja lisäävät bupivakaiinin keskushermostotoksisuutta. Jos potilas on esilääkitty bentsodiatsepiineilla tai muilla keskushermostoa lamaavilla lääkkeillä tai on yleisanestesiassa, eksitaatiovaihe ja muut havaittavat, ennakoivat keskushermosto-oireet voivat puuttua. Bupivakaiinin suorat sydänvaikutukset ovat muita paikallispuudutteita voimakkaammat. Suuret bupivakaiinipitoisuudet ovat arytmoogeenisiä (kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia, bradykardia tai sinus pysähdys) ja heikentävät sydämen pumppausvoimaa. Negatiivinen inotrooppinen vaikutus ei ole kalsiumilla kumottavissa. Suuret bupivakaiinipitoisuudet ovat myös vasodilatorisia. Spinaalipuudutuksissa käytetyt puudutemäärät ovat kuitenkin niin pieniä, että systeeminen toksisuus on epätodennäköistä.

Spinaalipuudutukseen liittyvä verenpaineen lasku voi aiheuttaa hengityskeskusten hypoksiaa, mistä voi seurata yllättävä hengityspysähdys.

Hoito

Yliannostuksen tai liian korkean blokadin aiheuttamien oireiden ilmaantuessa keskeytetään

välittömästi bupivakaiinin annostelu. Hoidon tarkoituksena on varmistaa hapensaanti, lopettaa kouristukset ja tukea verenkiertoa. Hengitystä tuetaan, annetaan happea, ja potilas intuboidaan tarvittaessa hypoksian, hyperkarbian ja respiratorisen asidoosin välttämiseksi. Kouristusten hoitoon voidaan käyttää bentsodiatsepiinia (midatsolaamia/diatsepaamia) tai tiopentaalia. Suonensisäinen nestehoito tulee aloittaa varhaisessa vaiheessa. Lipidiemulsion käyttöä voidaan harkita. Verenkiertoa voidaan tukea lääkkeillä (atropiini, dopamiini, dobutamiini, efedriini, etilefriini, isoprenaliini), jotka kohottavat verenpainetta ja nopeuttavat harvaa pulssia. Tarvittaessa on harkittava tilapäisen tahdistimen asettamista. Bupivakaiinin aiheuttamat kammiooperäiset rytmihäiriöt tai sydänpysähdys ovat vaikeahoitoisia, ja mekaanista sydänhierontaa, adrenaliinin antoa ja defibrillaatioita saatetaan tarvita tavallista pitempään. Mahdollinen asidoosi on syytä korjata. Vakavat allergiset reaktiot hoidetaan adrenaliinilla ja kortikosteroideilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anestesia-aineet, amidit, ATC-koodi: N01BB01.

Bupivakaiini on amidityyppinen paikallispuudute, joka on vaikutusvoimakkuudeltaan noin 4-kertainen lidokaiiniin ja 8-kertainen prokaiiniin verrattuna. Bupivakaiinin puudutusvaikutus on kestoaltaan pitkä, spinaalipuudutuksissa jopa 2–3 h. Bupivakaiini salpaa palautuvasti hermosolujen natriumkanavat ja estää hermoimpulssien välittymisen. Tätä salpausta voi ilmetä myös keskushermoston neuroneissa ja sydämessä johtoratajärjestelmän soluissa sekä sydänlihassoluissa. Ionisoitumaton bupivakaiini läpäisee helposti solukalvon, ja tämä mahdollistaa lääkeaineen leviämisen kudoksiin ja hermosäikeiden sisälle. Natriumkanavien salpauksen aiheuttaa puolestaan kationinen bupivakaiini. Spinaalianestesiassa puudutusainetta injisoidaan subaraknoidaalitilaan lumbaalialueella. Puudutusaineen vaikutus vähenee injektio kohdasta pois päin, ja sen vaikutus erityyppisiin hermosäikeisiin on erilainen. Tämän vuoksi spinaalianestesian vaikutus on vyöhykkeittäinen ja vaikutuksen laatu vaihtelee vyöhykkeestä toiseen. Aivoselkäydinnesteessä puudutusaine vaikuttaa vahvimmin preganglionäärisiin säikeisiin. Tämän vuoksi sympaattisen hermoston puutuminen ulottuu selvästi laajemmalle alueelle kuin motorisen hermoston puutuminen. Spinaalianestesian tavoitteena on kivuttomuus leikkausalueella ja luurankolihasiston relaksaatio.

5.2 Farmakokinetiikka

Bupivakaiinin plasmapitoisuudet riippuvat injektio kohdasta ja käytetyn bupivakaiinin määrästä. Imeytyminen on runsaampaa runsaasti suonitetuista kudoksista. Plasmassa bupivakaiini sitoutuu albumiiniin ja orosomukoidiin eli alfa-1 happamaan glykoproteiiniin. Orosomukoidin pitoisuus pienenee raskauden aikana ja on luonnostaan matala pikkulapsilla. Jakautumistilavuus on aikuisilla $0,9 + 0,4$ l/kg ja plasman valkuaisiin sitoutumisaste noin 95 %. Pikkulapsilla jakautumistilavuus on suurempi ja plasman valkuaisiin sitoutumisaste on pienempi, 50–70 %.

Laskimoon annetun bupivakaiinin eliminaation puoliintumisaika on aikuisilla noin 2,4 h ja vastasyntyneillä pitempi (6–22 h). Pieni osa, noin 5 %, erittyy virtsaan sellaisenaan ja osa metaboloituu mikrosomaalisesti (CYP3A4) pipekolyyliksylidiiniksi, joka erittyy virtsaan. Tämä metaboliareitti on vastasyntyneillä kehittymätön. Bupivakaiini läpäisee istukan mutta huonommin kuin muut paikallispuudutteet. Bupivakaiinin erittyminen rintamaitoon on voimakkaasta plasman proteiineihin sitoutumisesta johtuen vähäistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei uutta tietoa. Bupivakaiinin akuutti toksisuus on ilmennyt koe-eläimillä suurilla annoksilla sydämeen kohdistuvina haittoina lähinnä johtumishäiriöinä. Tutkimuksissa, joissa on käytetty yli 5 kertaa suositeltuja maksimiannoksia suurempia annoksia, on havaittu alentunutta poikasten selviytymistä rotilla ja embryotoksisia vaikutuksia kaneilla. Bupivakaiini ei ole muta-, karsino- tai teratogeeninen yhdiste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Liuosta ei saa säilyttää siten, että se pääsee kosketuksiin metallien kanssa, koska metalli-ionit saattavat aiheuttaa turvotusta injektioalueella. Metallioneja voi liueta esimerkiksi kanyyleista ja ruiskuista, joissa on metalliosia. Bupivakaiinia sisältäviä injektionesteitä ei saa sekoittaa emäksisiin liuoksiin bupivakaiinin saostumisriskin vuoksi.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C). Ei saa jäätää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasiampulli (tyyppi I): 5 x 4 ml. Ampulleissa on kaksi värirengasta; ylempi on valkoinen ja alempi vihreä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektioneste on käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti (ks. myös kohta 6.2).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12054

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10 joulukuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bicain Spinal 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 5 mg bupivakainhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Färglös, klar lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Spinalanestesi för vuxna och barn i alla åldrar.

Isobariska anestetika rekommenderas för användning särskilt vid bedövning nedanför L1-området, t.ex. vid operationer av de nedre extremiteterna, rektum, perineum, urin- och könsorgan.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn som väger över 40 kg

Vid spinalanestesi används en anestetikavolym på 2–4 ml, vilket med halten 5,0 mg/ml motsvarar 10–20 mg bupivakaindoser. Doser över 4 ml rekommenderas inte för användning. Bedövningseffekten börjar på 5–10 minuter och varar i 1–3 timmar. Om det vid spinalanestesi används en opioid som adjuvant för bupivakain (morfinhydroklorid har denna indikation) kan bupivakaindosen minskas med 25–30 %.

Isobarisk 0,5-procentig bupivakain med en dos på 2–3 ml till en liggande patient orsakar oftast en bedövning som når till L1-nivån. Om 3–4 ml administreras till en liggande patient uppnås däremot en bedövning under T5-nivån. Nivån av bedövningen kan ändå variera betydligt mellan patienter.

Risken för utveckling av en hög eller fullständig ryggmärgsblockad är förhöjd i slutet av graviditeten och hos äldre patienter. Doseringen bör minskas hos dessa patienter. En dosminskning rekommenderas dessutom för patienter med en hjärt- eller leversjukdom (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Nyfödda, spädbarn och barn som väger upp till 40 kg.

Hos barn är volymen av cerebrospinalvätskan högre i förhållande till kroppsvikten än hos vuxna, 4 ml/kg vs. 2 ml/kg. Hos barn befinner sig 50 % av den totala volymen på lumbalområdet och hos

vuxna 25 %. Det hydrostatiska trycket i subaraknoidalrummet är också mindre hos barn än hos vuxna. Därmed är en bupivakaindos som beräknats i proportion till kroppsvikten högre hos småbarn.

Administrering av spinalanestesi till småbarn förutsätter ofta sedering / generell anestesi. I detta fall ska tillräcklig övervakning av andningen och blodcirkulationen säkerställas. Administreraren av anestetikumet ska vara en kliniker med erfarenhet av behandling och bedövningsteknik hos barnpatienter. Vid central bedövning ska administreraren ha en assistent, varvid läkaren bedövar och assistenten övervakar barnets tillstånd.

Dosrekommendationerna i tabellen nedan ska ses som riktlinjer. Skillnader mellan patienter är möjliga. Vid bedövning ska alltid den lägsta effektiva dosen användas.

Dosrekommendationer för nyfödda, spädbarn och barn (**observera enheterna**)

Vikt (kg)	Dos (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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra anestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Infektion på området som ska bedövas.
- Koaguleringsstörningar eller oral antikoagulantibehandling.
- Allvarliga sjukdomar i det centrala nervsystemet, såsom blockader i cerebrospinalvätskans cirkulation, meningit, sepsis, intrakraniella blödningar eller förhöjt intrakraniellt tryck p.g.a. någon annan orsak, hjärntumörer, ryggmärgstraumor, blödningar, tumörer, metastaser eller infektioner, okompenserad hjärtsvikt, hypovolemi eller chock samt dåligt patientsamarbete.

4.4 Varningar och försiktighet

Anestetika ska endast användas om det finns beredskap för att behandla de eventuella biverkningarna som de orsakar. Detta innefattar beredskap att ge första hjälp och återupplivning samt möjlighet till intravenös vätske- och läkemedelsbehandling. Den nödvändiga utrustningen och läkemedlen som används i behandlingen ska finnas snabbt till hands och en intravenös kanyl bör vara förberedd.

Kardiotoxiciteten är högre hos bupivakain än hos andra lokala anestetika. Bl.a. kammararytmier, kammarflimmer och hjärtstillestånd har förekommit i samband med höga plasmakoncentrationer (se avsnitt 4.9). I vissa fall har generella återupplivningsåtgärder inte varit verksamma vid behandlingen av bupivakaininducerade reaktioner och resulterande dödsfall har beskrivits. Anestetikamängderna vid spinalanestesi är ändå så små att systemisk toxicitet är osannolikt.

Risken för utveckling av en hög eller fullständig ryggmärgsblockad är förhöjd i slutet av graviditeten och hos äldre patienter. Doseringen hos dessa patienter bör minskas.

Patienter med tidigare neurologiska sjukdomar eller spinalstenos eller någon annan avvikelse i ryggraden kan ha en förhöjd risk för nervskada och spridningen av anestetikumet kan vara avvikande. Behovet för bedövning av dessa patienter ska övervägas särskilt noga.

Försiktighet ska iaktas vid bedövning av patienter som lider av hypoxi eller allvarlig andningsinsufficiens. Epilepsipatienter och andra patienter utsatta för kramper eller medvetlöshetsanfall, *myasthenia gravis*-patienter eller patienter med andra sjukdomar som påverkar neuromuskulär transmission ska också bedövas försiktigt. Detsamma gäller för patienter med en hjärtsjukdom, såsom retledningsstörning eller kongestiv hjärtsvikt samt patienter med flera sjukdomar eller patienter som annars är i dåligt skick.

Särskild försiktighet ska också iakttas vid bedövning av småbarn från nyfödda till tvååringar, äldre patienter och gravida patienter, hos vilka effekten av bupivakain kan vara starkare eller mer långvarig än normalt (se avsnitt 5.2). Försiktighet ska också iakttas vid bedövning av patienter, vars blodcirkulation i levern är försvagad av någon anledning eller som lider av leversvikt eller som har svår njursvikt. Dessa varningar ska särskilt beaktas vid långvarig eller upprepad administrering av anestetika. Särskilt noggrant övervägande av behovet ska göras om patienten har någon sjukdom i det centrala nervsystemet, hjärtsvikt eller andningsinsufficiens (se avsnitt 4.3). Spinalanestesi kan orsaka bradykardi och hypotension, som särskilt hos hypovolemiska patienter kan vara plötslig och svår.

Vid bedövning av patienter som får antiarytmika finns det skäl att iakttä försiktighet på grund av den eventuella additiva hjärteffekten och den hjärtmuskeldeprimerande effekten.

Före injektion av anestetikumet ska man säkerställa att nålen är på rätt ställe (fri passage av ryggmärgsvätska i nålen). En sällsynt komplikation av spinalanestesi är hög eller fullständig ryggmärgsblockad (se avsnitt 4.9). Det har observerats att bedövningsnivån förändras upp till 1,5–2 timmar efter injektion av spinalanestetikumet när patientens ställning varieras. Nervskador har i sällsynta fall associerats med bedövningar, och anestetikumet ska inte injekteras om injektionen orsakar parestesi eller obehaglig tryckkänsla.

Spinalanestesi som når torakalsegmenten orsakar en sympatisk blockad som är associerad med utvidgning av kapacitanskärl, minskat venöst återflöde, minskad hjärtminutvolym och hypotension. Detta kan vanligtvis förhindras med extra rehydrering och vid behov medicinering (efedrin och atropin är lämpliga som behandling). Andningsstillestånd som ibland är associerat med spinalanestesi beror på hypoxi i andningscentrumet, som antagligen beror på hypoperfusionen som orsakas av blodtryckssänkningen (se avsnitt 4.9). Om opioider används som adjuvanter vid spinalanestesi kan de förstärka andningsdepressionen. Spinalanestesi förstärker parasympatisk aktivering i matsmältningskanalen, vilket kan uppträda i form av illamående och kräkningar. Spinalanestesi utsätter inte för urinretention i högre utsträckning än generell anestesi, men trots detta bör man vid perioperativ rehydrering utöva måttlighet och ge anvisningar till en patient som inte urinerat före utskrivning ur sjukhuset.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mängden anestetika som används vid spinalanestesi är så liten att interaktioner med andra läkemedel är osannolika.

Opioider som administrerats samtidigt med spinalanestesi kan potentiella andningsdepression.

Effekterna av antiarytmika ur grupp I (disopyramid, flekainid, kinidin, lidokain, mexiletin, propafenon) framhävs vid samtidigt bruk med bupivakain och de toxiska effekterna är additiva. Också vid användning av andra antiarytmika (såsom grupp III, t.ex. amiodaron) samt hos patienter som får kalciumantagonister finns det skäl att iakttä försiktighet på grund av en eventuell additiv hjärteffekt.

Samtidig användning med mepivakain ska undvikas, eftersom det kan leda till en förhöjd koncentration av fritt mepivakain.

CYP3A4-hämmare, såsom itraconazol, har en något fördröjande effekt på bupivakainets oxidativa metabolism och clearance (20–25 %).

Propranolol och eventuellt även andra betablockerare kan fördröja clearance av bupivakain.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns rikligt med erfarenhet om användning av bupivakain under graviditeten och vid förlossningen. Ingen ökning av missbildningar eller andra skadliga effekter på fostret har observerats. I djurförsök har reproduktionstoxicitet observerats vid höga doser (se avsnitt 5.3). Därför ska bupivakain inte ges i början av graviditeten, om inte nyttan anses vara större än eventuella risker. Det finns trots allt inte bevis på fara som orsakas hos människan.

Amning

Bupivakain utsöndras i människans bröstmjolk, men det är osannolikt att det skulle vara skadligt för barnet vid användning av terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Anestetika och bedövning kan tillfälligt försvaga rörelse- och koordinationsförmågan. När effekten av anestetikumet avtagit är det osannolikt att bupivakain skulle försvaga prestationsförmågan i trafiken eller vid användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Allvarliga neurologiska och kardiovaskulära biverkningar som bupivakain orsakar är vanligtvis förknippade med överdosering eller oavsiktlig intravenös administrering eller administrering i en nerv. Mängden anestetika som används vid spinalanestesi är så liten att systemisk toxicitet är osannolikt. Nivån av spinalanestesi kan trots allt i vissa situationer (t.ex. när patienten byter ställning) stiga alltför högt vilket kan leda till kardiorespiratoriska biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Överkänslighet mot anestetika av amidtyp är mycket sällsynt. En överkänslighetsreaktion kan uppträda som utslag, svullnad, förträngning av luftrör eller anafylaktisk chock.

Huvudvärk och ryggvärk efter spinalanestesi är vanligt, men när anestetikumet sticks med en tunn nål uppträder huvudvärk och ryggvärk hos mindre än 10 % av patienterna.

Spinalanestesi kan mycket sällan, oberoende av det använda anestetikumet, orsaka eller sprida infektioner och orsaka reversibla eller irreversibla nervskador.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Vanliga (> 1/100), mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100), sällsynta (< 1/1 000 inklusive enstaka rapporter).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer			Meningit, aseptisk meningit
Immunsystemet			Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Postpunktionell huvudvärk	Parestesi, pares, dysestesi	Neuropati, araknoidit, fullständig spinalblockad, paraplegi, paralyt, Horners syndrom
Hjärtat			Hjärtstillestånd, arytmier
Blodkärl	Hypotension, bradykardi		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andningsdepression
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar		

Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet, ryggsmärta	
Njuror och urinvägar	Urinretention		

Pediatrisk population

Biverkningarna är samma som hos vuxna, men tidiga tecken på toxicitet av lokalanestetika kan vara svåra att upptäcka hos barn om anestetikumet ges under sedation eller generell anestesi.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Om stora mängder bupivakain hamnar i blodcirkulationen i samband med oavsiktlig intravenös dosering uppkommer de toxiska effekterna snabbt. Vid överdoseringsfall absorberas bupivakain långsammare till blodcirkulationen och symptom på överdoseringen uppkommer senare, vanligtvis efter 20–30 minuter. Acidosis, hypoxi eller hyperkalemi förvärrar toxiska effekter. Lindriga symptom som kan uppkomma i det centrala nervsystemet är rastlöshet, svindel, öronsusning, synstörningar (dubbelseende), domning runt munnen och metallsmak i munnen. Dessa efterföljs av excitoriska symptom såsom tremor, muskelryckningar (börjar i ansiktet och i extremiteternas distala delar) och tonisk-kloniska kramper. En svårare förgiftning efterföljs av CNS-depression, andningen försvagas och kan upphöra. Hypoxi, hyperkarbi och acidosis förvärras när förgiftningen fortskrider och de ökar CNS-toxiciteten av bupivakain. Om patienten premedicerats med bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel eller är i allmän anestesi, kan excitationsskedet och andra märkbara, förutsägande CNS-symptom fattas. Direkta hjärteffekter av bupivakain är kraftigare än av andra lokalanestetika. Höga bupivakainkoncentrationer är arytmogena (kammarrflimmer, *torsades de pointes*, bradykardi eller sinuserrest) och försvagar hjärtats slagkraft. Den negativa inotropa effekten kan inte upphävas med kalcium. Höga bupivakainkoncentrationer är också vasodilatatoriska. Mängden anestetika som används vid spinalanestesi är dock så liten att systemisk toxicitet är osannolikt.

Sänkning av blodtrycket som är förknippat med spinalanestetika kan orsaka hypoxi i andningscentrumet, vilket kan leda till ett plötsligt andningsstillestånd.

Behandling

Vid uppkomsten av symptom som orsakats av överdosering eller för hög blockad avbryts administreringen av bupivakain omedelbart. Syftet med behandlingen är att försäkra syretillförseln, stoppa kramperna och stödja blodcirkulationen. Andningen stöds, syre ges och patienten intuberas vid behov för att undvika hypoxi, hyperkarbi och respiratorisk acidosis. Vid behandling av kramper kan bensodiazepiner användas (midazolam/diazepam) eller tiopental. Intravenös vätsketerapi ska inledas i ett tidigt skede. Användning av lipidemulsion kan övervägas. Blodcirkulationen kan stödjaskes med läkemedel (atropin, dopamin, dobutamin, efedrin, etilefrin, isoprenalin) som höjer blodtrycket och försnabbar en gles puls. Vid behov ska man överväga installation av en tillfällig pacemaker. Kammararytmier eller hjärtstillestånd orsakade av bupivakain är svårbehandlade, och mekanisk

hjärtmassage, administrering av adrenalin och defibrillering kan behövas längre än normalt. En eventuell acidosis ska korrigeras. Allvarliga allergiska reaktioner behandlas med adrenalin och kortikosteroider.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: anestetika, amider, ATC-kod: N01BB01.

Bupivakain är ett lokalanestetikum av amidtyp som är till sin verkningsstyrka ca 4-faldig jämfört med lidokain och 8-faldig jämfört med prokainin. Den bedövande effekten av bupivakain är lång, i spinalanestesi är den t.o.m. 2–3 h. Bupivakain blockerar reversibelt nervcellernas natriumkanaler och hindrar förmedlingen av nervimpulser. Denna blockering kan också förekomma i det centrala nervsystemets neuroner och i cellerna i hjärtats retledningssystem och i hjärtmuskelcellerna. Icke-joniserad bupivakain passerar lätt cellmembranet, och detta möjliggör spridningen av läkemedlet till vävnader och in i neurofibriller. Blockering av natriumkanaler orsakas däremot av katjonisk bupivakain. Vid spinalanestesi injiceras anestetikumet i subaraknoidal utrymme vid lumbalområdet. Effekten av anestetikumet minskar bortåt från injektionsstället, och dess effekt skiljer sig mellan olika neurofibriller. På grund av detta är effekten av spinalanestetika delad i zoner och kvaliteten av effekten varierar mellan zonerna. I cerebrospinalvätskan har anestetikumet den starkaste effekten på preganglionära fibriller. På grund av detta sträcker sig domningen av det sympatiska nervsystemet på ett klart bredare område än domningen av det motoriska nervsystemet. Målet med spinalanestesi är smärtfrihet på operationsområdet och relaxation av skelettmuskulaturen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationerna av bupivakain beror på injektionsstället och mängden bupivakain som använts. Absorptionen är större i vävnader med rikligt med blodkärl. I plasman binder sig bupivakain till albumin och orosomukoid dvs. till alfa-1 surt glykoprotein. Koncentrationen av orosomukoid minskar under graviditeten och den är naturligt låg hos småbarn. Distributionsvolymen är $0,9 + 0,4$ l/kg hos vuxna och graden av plasmaproteinbindningen är ca 95 %. Hos småbarn är distributionsvolymen större och graden av plasmaproteinbindning är mindre, 50–70 %.

Elimineringens halveringstid för intravenöst administrerat bupivakain är ca 2,4 h hos vuxna och längre hos nyfödda (6–22 h). En liten del, ca 5 % utsöndras som sådan i urinen och en del metaboliseras mikrosomalt (CYP3A4) till pipekolylyxylin som utsöndras i urinen. Denna metabolismrutt har inte utvecklats hos nyfödda. Bupivakain passerar placentan men sämre än andra lokalanestetika. Utsöndringen av bupivakain i bröstmjölken är liten på grund av den starka proteinbindningen i plasman.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga nya data. Akut toxicitet av bupivakain har uppträtt med höga doser hos försöksdjur som biverkningar riktade mot hjärtat, mestadels som retledningsstörningar. I studier där man använt doser som varit mer än 5 gånger högre än rekommenderade maximala doser har minskad överlevnad hos råttungar och embryotoxiska effekter hos kaniner observerats. Bupivakain är varken en mutagen, karcinogen eller en teratogen förening.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för justering av pH)

Saltsyra (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Lösningen får inte förvaras så att den kommer i kontakt med metaller, eftersom metalljoner kan orsaka svullnad vid injektionsområdet. Metalljoner kan lösas upp från t.ex. kanyler och sprutor med metalldelar. Injektionsvätskor som innehåller bupivakain får inte blandas i basiska lösningar på grund av risken för utfällning av bupivakain.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C). Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull (typ I): 5 x 4 ml. Ampullerna har två färgringar; den övre är vit och den nedre är grön.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan ska användas omedelbart efter att man öppnat ampullen. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se även avsnitt 6.2).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12054

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 december 1995
Datum för den senaste förnyelsen: 10 december 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.11.2020