

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pankaine Spinal tung 5 mg/ml, injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 5 mg bupivakaiinihydrokloridia, vedetön (20 mg/4 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kirkas ja väritön injektioneste.

pH 4.0 - 6.0

Osmolaliteetti: 480 mosmol/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pankaine Spinal tung on tarkoitettu aikuisille ja kaiken ikäisille lapsille intratekaaliseen spinaalipuudutukseen.

- Urologisiin ja alaraajojen leikkauksiin, myös lonkkaleikkauksiin joiden kesto on 1,5 – 3 tuntia
- Alavatsan leikkauksiin (myös keisarinleikkaukseen), joiden kesto on 1,5 – 3 tuntia

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkärin kokemus ja potilaan fyysisen tilan tuntemus ovat tärkeitä oikean annoksen määrittämisessä. Pienintä annosta riittävän puudutuksen aikaansaamiseksi tulee käyttää. Puudutuksen alkamisen ja keston suhteen esiintyy yksilöllistä vaihtelua, ja anestesian leviämisen ennustaminen voi olla vaikeaa, mutta siihen vaikuttaa käytetyn lääkkeen volyyymi, erityisesti käytettäessä isobaarista (pelkkää) liuosta.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Alla olevat suositusannokset ovat ohjeellisia annoksia keskivertoaikuiselle.

Annosta pitää pienentää iäkkäillä ja loppuraskauden aikana (ks. kohta 4.4).

Annossuositukset

Käyttöaihe: Alaraajojen leikkaukset, myös lonkkaleikkaukset

Annos: 2-4 ml (10-20 mg)

Vaikutuksen alku: 5-8 min

Kesto: 1,5-3 tuntia

Käyttöaihe: Alavatsan leikkaukset (myös keisarinleikkaus)

Annos: 2-4 ml (10-20 mg)

Vaikutuksen alku: 5-8 min

Kesto: (1,5-3 tuntia)

Käyttöaihe: Urologiset leikkaukset

Annos: 1,5-3.0 ml (7,5-15 mg)

Vaikutuksen alku: 5-8 min

Kesto: 2-3 tuntia

Suurempien Pankaine Spinal tung -annosten kuin 4 ml/20 mg antamisesta ei ole tietoa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yksi pienten lasten ja aikuisten välisistä eroista on se, että imeväisikäisillä ja vastasyntyneillä aivoselekäydinnesteen suhteellinen tilavuus on suurempi kuin aikuisilla, minkä vuoksi lapsilla tarvitaan suhteellisesti suurempi annos painokiloa kohti kuin aikuisilla samantasoisen puutumisen tuottamiseksi. Pikkulasten hermoissa on vähäisempi myelinaatio, mikä nopeuttaa diffuusiota ja saa näin aikaan nopeamman puutumisen.

Lasten alueellisia puudutuksia tekevällä klinikolla pitää olla kokemusta lapsipotilaiden hoidosta ja puudutustekniikasta.

Taulukon annokset ovat ohjeellisia lapsilla käytettäviä annoksia. Yksilöllistä vaihtelua esiintyy. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin. Pienintä annosta riittävän puudutuksen aikaansaamiseksi pitää käyttää.

Annossuositukset vastasyntyneille, imeväisikäisille ja lapset 40 painoon asti

Paino (kg)	Annos (mg/kg)
< 5 kg	0,40- 0,50 mg/kg
5-15 kg	0,30- 0,40mg/kg
15-40 kg	0,25- 0,30mg/kg

Antotapa

Vain intratekaalisesti

Pankaine Spinal tung -valmisteella aikaansaadun anestesian leviäminen riippuu useista tekijöistä, mukaan lukien liuksen volyymi ja potilaan asento injektion aikana ja sen jälkeen.

Kun Pankaine Spinal tung injisoidaan nikamaväliin L3–L4 potilaan ollessa istuvassa asennossa, ml annos leviää spinaalitasolle T7–T10. Kun injektio annetaan potilaan ollessa makuulla ja sitten selälleen käännettynä, blokadi leviää spinaalitasolle T4–T7. On muistettava, että millä hyvänsä paikallispuudutteella aikaansaadun spinaalipuudutuksen taso vaihtelee potilaasta toiseen.

Suosittelava injektiokohta on L3:n alapuolella.

Jos puudutus on riittämätön, potilaan asennon muuttaminen kahdenkymmenen minuutin sisällä injektioista voi parantaa paikallispuudutteen jakaantumista subaraknoidaalitilassa, esim. Trendelenberg tai kallistus oikealle/vasemmalle.

Jos puudutus ei onnistu, puudutetta voidaan yrittää antaa selkäytimen eri tasolle käyttäen pienempää lääkeannosta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.
Yliherkkyys amidityyppisille paikallispuudutteille.

Yleiset intratekaalisen puudutuksen vasta-aineet on huomioitava:

- Akuutti aktiivinen keskushermoston sairaus, kuten meningiitti, kasvaimet, poliomyeliitti ja kallonsisäinen verenvuoto.

- Spinaalistennoosi ja selkärangan aktiivinen sairaus (esim. spondyliitti, tuberkuloosi, kasvain) tai äskettäinen trauma (esim. nikamamurtuma).
- Sepsis.
- Pernisioösi anemia, johon liittyy selkärangan subakuutti kombiboitunut degeneraatio.
- Ihon märkäbakteeri-infektio lumbaalipunktiokohdassa tai sen vieressä.
- Kardiogeeninen tai hypovoleeminen sokki.
- Hyytymishäiriöt tai meneillään oleva antikoagulanttihoito.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bupivakaiinia ei saa injisoida tulehtuneelle tai infektoituneelle alueelle.

Intratekaalisen puudutuksen saa antaa vain kliinikko, jolla on tarpeelliset tiedot ja kokemus.

Alueellisia puudutuksia saa antaa vain paikassa, jossa on siihen tarkoitettu välineistö ja tarpeellinen henkilökunta. Elvytyslaitteisto ja lääkkeet on oltava välittömästi käytettävissä ja anestesia lääkäri on oltava jatkuvasti läsnä.

Laskimoyhteys, esimerkiksi i.v.-infuusio, pitää olla valmiina ennen kuin aloitetaan intratekaalinen puudutus.

Toimenpiteitä suorittavilla lääkäreillä tulee olla riittävä ja asianmukainen koulutus toimenpiteen suorittamiseen, ja heidän tulee olla perehtyneitä haittavaikutusten, systeemisen toksisuuden ja muiden komplikaatioiden tunnistamiseen ja hoitoon. Jos ilmenee akuutin systeemisen toksisuuden tai totaalisen spinaaliblokin oireita, paikallispuudutuksen anto pitää lopettaa välittömästi (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Erityistä huomiota tarvitsevat potilaat, joilla on huono yleiskunto korkean iän tai muiden tekijöiden takia, kuten osittainen tai täydellinen sydämen johtumishäiriö, vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta, vaikkakin alueellinen puudutus voi olla paras valinta näiden potilaiden kirurgisia toimenpiteitä varten.

Luokan III rytmihäiriölääkkeitä (esim. amiodaroni) käyttäviä potilaita on seurattava tarkoin ja EKG-seurantaa on harkittava, koska sydämeen kohdistuvat vaikutukset voivat olla additiivisia. (Ks. kohta 4.5)

Muiden paikallispuudutteiden tavoin bupivakaiini voi aiheuttaa akuutteja toksisia vaikutuksia keskushermostossa ja sydän-verenkiertojärjestelmässä, jos sen käyttö toimenpiteessä johtaa lääkkeen suuriin pitoisuuksiin veressä. Näin käy erityisesti jos injisoidaan tahattomasti suoneen tai runsaasti verisuonitetulle alueelle.

Kammiooperäistä arytmiää, kammiovärinä, äkillistä kardiovaskulaarista kollapsia ja kuolemantapauksia on raportoitu suurten systeemisten bupivakaiinipitoisuuksien yhteydessä. Jos tapahtuu sydänpysähdys, onnistunut elvytys voi vaatia pitkäaikaista elvytystoimintaa. On epätodennäköistä, että intratekaalisessa puudutuksessa tavallisesti käytetyt annokset aiheuttaisivat suuria systeemisiä lääkepitoisuuksia.

Spinaalipuudutuksen harvinainen mutta vaarallinen haittavaikutus on laaja tai täydellinen spinaaliblokki, mikä johtaa sydän- ja verenkiertojärjestelmän ja hengityksen lamaan. Sydän- ja verenkiertojärjestelmän lama johtuu sympaattisen hermoston salpauksesta, mikä voi aiheuttaa hypotension ja bradykardian ja jopa sydänpysähdyksen. Hengityslama voi johtua hengityslihasten, myös pallean, hermotuksen salpauksesta. Sydämen ja verenkierron ja hengityksen lamaa aiheuttavan korkean tai täydellisen spinaaliblokin riski on suurentunut iäkkäillä ja loppuraskauden aikana. Näille potilaille pitää antaa tavallista pienempi annos.

Hermovaurio on intratekaalisen puudutuksen harvinainen seuraus, joka voi aiheuttaa parestesiaa, puutumista, motorista heikkoutta ja halvauksen. Joskus nämä voivat olla pysyviä.

Intratekaalisen puudutuksen ei uskota vaikuttavan haitallisesti neurologisiin sairauksiin kuten multipple skleroosi, hemiplegia, paraplegia ja neuromuskulaariset sairaudet, mutta varovaisuutta on noudatettava.

Hypovolemian syystä riippumatta hypovolemialle potilaille voi kehittyä nopea ja vaikea hypotensio intratekaalisen puudutuksen aikana.

Intratekaalinen puudutus millä tahansa paikallispuudutteella voi aiheuttaa hypotensiota ja bradykardiaa, mihin pitää olla varautunut asianmukaisin varotoimin. Vasopressoreita pitää käyttää rutiininomaisesti ja mieluummin profylaktisesti. Alfa-agonisteja suositellaan ensisijaisiksi lääkkeiksi. Lisäksi laskimoon annettavaa kolloidista tai kristalloidista nesteytystä pitää käyttää vasopressoreiden lisäksi. Verenvuodosta tai kuivumisesta johtuva hypovolemia tai runsaan askiteksen, suuren vatsan kasvaimen tai myöhäisraskaudessa suuren kohdun aiheuttama aorto-kavaalinen okklusio voivat aiheuttaa vaikean hypotension. Hypovolemiasta johtuva hypotension pitää hoitaa laskimoon annettavalla nesteytyksellä nykyisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Huomattavaa hypotensiota pitää välttää potilailla, joilla on dekompensoitu sydämen vajaatoiminta tai aivoverisuonten sairaus. Intratekaalinen puudutus voi aiheuttaa kylkiluiden välisten hermojen halvauksen ja hengitys voi vaikeutua potilailla, joilla on pleuraeffuusiota. Septikemia voi lisätä intraspinaalisen abskessin muodostumisen riskiä postoperatiivisesti.

Jos regionaalista anestesiaa tarvitaan potilaalle, jolla on angina pectoris tai aiempi sydäninfarkti, epiduraalipuudutus on usein suositeltava, sillä pitkäkestoiseen toimenpiteeseen liittyvää vaikeaa hypotensiota voidaan helpommin hoitaa. Vaihtoehtoisesti spinaalipuudutus voidaan tehdä käyttämällä subaraknoidaalista katetria, jonka avulla analgesiaa voidaan lisätä asteittaan.

Ennen hoidon aloittamista on harkittava onko potilaan saama hyöty suurempi kuin mahdolliset riskit.

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) ampullia kohti, eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bupivakaiinia pitää antaa varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita puudutteita tai rakenteellisesti amidityyppisiä puudutteita muistuttavia lääkkeitä, kuten rytmihäiriölääkkeet lidokaiini, meksiletiini ja tokainidi, koska toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Simetidiini vähentää bupivakaiinin puhdistumaa, joten annoksen alentaminen on tarpeen.

Bupivakaiinin ja verapamiilin samaaikainen käyttö voi lisätä sydänpysähdyksen riskiä.

Bupivakaiinin ja propofolin samaaikainen käyttö voi lisätä propofolin nukutusvaikutusta.

Bupivakaiinin ja ACE:n estäjien samaaikainen käyttö voi johtaa hypotensioon ja sen seurauksena tajunnan tason alenemiseen.

Erityisiä interaktiotutkimuksia bupivakaiinilla ja luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodarone) ei ole tehty, mutta suositellaan varovaisuutta (ks. myös kohta 4.4)

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On todennäköistä, että suurelle joukolla raskaana olevia ja hedelmällisessä iässä olevia naisia on annettu bupivakaiinia.

Lisääntymiseen kohdistuvia haittoja ei ole tähän mennessä ilmoitettu, esim. ei epämuodostumien lisääntymistä (ks. myös kohta 5.2. Farmakokinetiikka).

Huomioi kuitenkin, että annosta pitää pienentää 20-30% loppuraskauden aikana, koska on olemassa vastasyntyneen hengityslaman, hypotension ja bradykardian riski (ks. myös kohta 4.4).

Bupivakaiini kulkeutuu istukan läpi. Vaikka bupivakaiinin pitoisuus napanuorassa on pienempi kuin pitoisuus äidin seerumissa, vapaan bupivakaiinin pitoisuus on sama.

Imetys

Bupivakaiini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta niin pieninä määrinä, että terapeuttisia annoksia käytettäessä ei ole vaaraa, että siitä aiheutuisi haittaa lapselle.

Hedelmällisyys

Bupivakaiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bupivakaiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Suoran puudutusvaikutuksen lisäksi puudutteilla voi olla hyvin vähäinen vaikutus henkiseen tilaan ja koordinaatioon, vaikka merkkejä keskushermostoon kohdistuvasta toksisuudesta ei olisikaan havaittavissa, ja ne voivat heikentää liikkumis- ja huomiokykyä tilapäisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Bupivakaiinin haittavaikutusprofiili on samanlainen kuin muilla intratekaalisesti annetuilla pitkävaikutteisilla paikallispuudutteilla.

Valmisteen aiheuttamat haittavaikutukset voivat olla vaikeita erottaa hermoston fysiologisista vaikutuksista (esim. verenpaineen aleneminen, bradykardia, ohimenevä virtsaretentio), neulanpiston suoraan (esim. spinaalihakematooma) tai epäsuorasti (esim. meningiitti, epiduraalialbskessi) aiheuttamista vaikutuksista tai selkäydinnesteen vuotamisesta johtuvista oireista (esim. postpunktionaalinen päänsärky).

<i>Elinjärjestelmä</i>	Hyvin yleinen (> 1/10)	Yleinen (> 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (> 1/1,000, < 1/100)	Harvinainen (< 1/1,000)
<i>Sydän</i>	Hypotensio, bradykardia			Sydänpysähdys
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Oksentelu		
<i>Hermosto</i>		Postpunktionaalinen päänsärky	Paraestesia, pareesi, dysestesia	Täydellinen spinaaliblokki (tahaton), paraplegia, halvaantuminen, neuropatia, araknoidiitti
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Virtsaretentio, virtsainkontinenssi		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Lihasjeikkous, selkäsärky	
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki
<i>Hengityselimet</i>				Hengityslama

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset ovat samanlaisia kuin aikuisilla, mutta lapsilla paikallispuudutteen toksisuuden varhaisia oireita 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

Yliannostuksen oireita ovat: hypotensio, bradykardia, rytmihäiriöt, keskushermosto-oireet.

Akuutti systeeminen toksisuus:

Suosittujen mukaisesti käytetyn bupivakaiinin pitoisuudet veressä eivät todennäköisesti ole riittävän korkeita aiheuttamaan systeemistä toksisuutta. Jos kuitenkin samanaikaisesti annetaan muita paikallispuudutteita, toksiset vaikutukset ovat additiivisia ja voivat aiheuttaa systeemisiä toksisia reaktioita.

Spinaalipuudutukseen liittyy harvoin systeemistä toksisuutta, mutta sitä voi esiintyä vahingossa tapahtuneen intravaskulaarisen annon jälkeen. Systeemisiä haittavaikutuksia ovat kielen puutuminen, pyöräytyminen, huimaus ja vapina, joita seuraavia oireita ovat kouristukset ja kardiovaskulaariset häiriöt.

Akuutin systeemisen toksisuuden hoito:

Akuutin systeemisen toksisuuden oireiden tai totaalisen spinaaliblokin ilmetessä paikallispuudutteen anto pitää lopettaa välittömästi, ja neurologisia oireita (kouristukset, keskushermostolama) pitää hoitaa välittömästi, ja riittävä ventilaatio täytyy varmistaa (vapaaat ilmatiet, happi, tarvittaessa intubaatio ja kontrolloitu ventilaatio).

Jos verenkierto romahtaa, elvytys täytyy aloittaa välittömästi. Tavanomaisia sydänpysähdyksessä käytettäviä lääkkeitä (esim. adrenaliini) pitää antaa hoitosuosituksen mukaisesti. Laskimoon annettavan 20 % lipidiemulsion antamista pitää harkita. Bupivakaiinista johtuva sydämenpysähdys ei välttämättä reagoi helposti sähköiseen defibrillaatioon, joten elvytystä on jatkettava aktiivisesti pitkän ajan.

Jos esiintyy sydämen ja verenkierron lamaa (hypotensio, bradykardia), pitää antaa vasopressoria (mieluiten inotrooppisesti vaikuttavaa) kuten efedriiniä 5-10 mg i.v., ja tarpeen mukaan tämä annos toistetaan 2-3 minuutin kuluttua. Nesteen antaminen laskimoon voi myös olla tarpeen. Lapsille annettava efedriinin annos on suhteutettava lapsen ikään ja painoon.

Jos systeemisen toksisuuden aiheuttamia kouristuksia esiintyy, hoidon päämäärä on ylläpitää hapetusta, lopettaa kouristukset ja tukea verenkiertoa. Happea ja hengityksen tukea täytyy antaa (maskiventilaatio tai trakeaalinen intubaatio). Jos kouristukset eivät pääty spontaanisti 15-20 sekunnin kuluessa, pitää antaa antikonvulsivista lääkitystä laskimoon. Pitkittynyt kouristus saattaa vaarantaa potilaan ventilaation ja hapensaannin. Endotrakeaalista intubaatiota täytyy harkita tällaisissa tapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallispuudutteet, amidit, ATC-koodi: N01BB01

Vaikutusmekanismi

Bupivakaiini on amidityyppinen paikallispuudute. Intratekaalisesti annetun bupivakaiinin puudutusvaikutus alkaa nopeasti ja annoksesta riippuva vaikutus on keskipitkä tai pitkä. Muiden puudutteen tavoin bupivakaiini salpaa palautuvasti impulssin johtumisen hermosoluissa salpaamalla hermosolujen natriumkanavat. Pankaine Spinal tung on hyperbaarinen ja painovoima vaikuttaa sen leviämiseen intratekaalisesti.

Pienen annoksen takia intratekaalinen leviäminen johtaa suhteellisen pieniin pitoisuuksiin, ja paikallispuudutuksen kesto on suhteellisen lyhyt.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Bupivakaiinin pKa on 8,2 ja jakaantumiskerroin on 346 (25° C, n- oktanoli/fosfaattipuskuri, pH 7,4). Metaboliittien farmakologinen vaikutus on vähäisempi kuin bupivakaiinilla. Bupivakaiini imeytyy täydellisesti ja kaksivaiheisesti subaraknoidaalitilasta, vaiheiden puoliintumisaikat ovat noin 50 ja noin 408 minuuttia. Hidas absorptiovaihe on määräävää tekijä bupivakaiinin eliminaatiossa, mikä selittää miksi ilmeinen puoliintumisaika on pidempi kuin laskimoon annon jälkeen. Intratekaalisen salpauksen jälkeen bupivakaiinin pitoisuus plasmassa on pieni verrattuna muiden regionaalisten puudutusten aiheuttamiin pitoisuuksiin koska intratekaalisessa puudutuksessa tarvitaan pieni annos. Yleensä suurin plasmapitoisuuden nousu on noin 0,4 mg/l jokaista injisoitua 100 mg annosta kohden. Näin ollen 20 mg annos tuottaa pitoisuuden 0,1 mg/l.

Biotransformaatio

Laskimoon annetun bupivakaiinin plasman puhdistuma on 0,58 /min, vakaan tilan jakaantumistilavuus on 73 l, eliminaation puoliintumisaika on 2,7 tuntia ja maksan keskimääräinen ekstraktiosuhde 0,38. Plasmassa bupivakaiini sitoutuu 96-prosenttisesti α_1 -happamaan glykoproteiiniin. Bupivakaiinin puhdistuma tapahtuu lähes täysin maksametabolian kautta ja puhdistuma on riippuvaisempi maksan entsyymitoiminnasta kuin maksan perfuusiosta.

Bupivakaiini läpäisee helposti istukan ja sitoutumattoman lääkeaineen tasapaino saavutetaan nopeasti. Plasman proteiineihin sitoutumisen aste on sikiöllä pienempi kuin äidillä, minkä seurauksena plasman kokonaispitoisuus on sikiöllä pienempi.

Bupivakaiini erittyy maitoon, mutta niin pieninä pitoisuuksina että niistä ei ole haittaa lapselle.

Eliminaatio

Bupivakaiini metaboloituu suurelta osin maksassa, pääosin aromaattisesti hydroksyloitumalla 4-hydroksibupivakaiiniksi ja N-dealkyloitumalla PPX:ksi, molemmat sytokromi P450 3A4-välitteisesti. 24 tunnin kuluessa noin 1% bupivakaiinista eliminoituu virtsaan muuttumattomana ja 5 % PPX-metaboliittina. Bupivakaiinin jatkuvan annon aikana ja sen jälkeen plasman PPX- ja 4-hydroksibupivakaiinipitoisuudet ovat pieniä verrattuna kanta-aineeseen.

Eritysryhmät

Pediatriset potilaat

Farmakokineetiikka on lapsilla samanlainen kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa turvallisuutta, akuuttia ja kroonista toksisuutta, lisääntymistoksisuutta, mutageenista potentiaalia ja paikallista toksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ole havaittu ihmisiin kohdistuvia haittoja lukuunottamatta niitä, mitä voidaan odottaa suurten bupivakaiiniannosten farmakodynaamisten vaikutusten perusteella (esimerkiksi keskushermosto-oireet ja sydäntoksisuus).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosimonohydraatti
Natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten
Kloorivetyhappo pH:n säätämistä varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 3 vuotta.
Avaamisen jälkeen: käytä välittömästi.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä vaatimuksia.
Avatun lääkevalmisteen säilyttäminen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 ml lasiampulli (tyyppi I), 1, 5 ja 10 ampullin laatikko. Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole kaupan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kertakäyttöön. Käyttämätön liuos pitää heittää pois. Käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PANPHARMA
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35955

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2019

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)>

ROTEXMEDICA

Arzneimittelwerk
Bunsenstrasse 4
D-22946 Trittau
SAKSA

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pankaine Spinal tung 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 5 mg bupivakainhydroklorid, vattenfri (20 mg/4 ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Klar och färglös injektionsvätska, lösning.

pH 4,0 till 6,0

Osmolalitet: 480 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pankaine Spinal tung är avsett för vuxna och barn i alla åldrar för spinalanestesi

- vid urologisk kirurgi eller kirurgi i nedre extremiteter, inklusive höftkirurgi som varar i 1,5 till 3 timmar
- vid bukkirurgi (inklusive kejsarsnitt) som varar 1,5 till 3 timmar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Läkarens erfarenhet och kunskap om patientens fysiska status är av betydelse vid beräkning av erforderlig dos. Lägsta möjliga dos för adekvat anestesi ska användas. Individuella variationer i tillslagstid och duration förekommer och omfattningen av spridningen av anestesi kan vara svår att förutsäga men påverkas av volymen av använt läkemedel, särskilt med isobar (vanlig) vätska.

Vuxna och ungdomar (över 12 år)

Doserna som rekommenderas nedan ska betraktas som riktlinjer för användning till en genomsnittlig vuxen.

Dosen ska reduceras till äldre och till patienter i sena stadier av graviditet (se avsnitt 4.4).

Dosrekommendationer

Indikation: Ingrepp i nedre extremiteter, inklusive höftkirurgi

Dos: 2-4 ml (10-20 mg)

Tid tills läkemedlet börjar verka: 5-8 min

Duration: 1,5-3 timmar

Indikation: Vid kirurgi i nedre delen av buken (inklusive kejsarsnitt)

Dos: 2-4 ml (10-20 mg)

Tid tills läkemedlet börjar verka: 5-8 min

Duration: (1,5-3 timmar)

Indikation: Urologisk kirurgi:

Dos: 1,5-3,0 ml (7,5-15 mg)

Tid tills läkemedlet börjar verka: 5-8 min

Duration: 2-3 timmar

Det saknas erfarenhet av administrering av doser högre än 4 ml/20 mg Pankaine Spinal tung (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

En av skillnaderna mellan små barn och vuxna är den relativt höga volym cerebrospinalvätska hos spädbarn och nyfödda, vilket kräver en relativt högre dos per kg för att åstadkomma samma nivå av blockad jämfört med hos vuxna. Små barn har mindre myelin runt nerverna, vilket underlättar diffusion och därmed ger en kortare anslagstid.

Regionalanestesi på barn ska 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 upp till 40 kg

Kroppsvikt (kg)	Dos (mg/kg)
< 5 kg	0,40-0,50 mg/kg
5-15 kg	0,30-0,40 mg/kg
15-40 kg	0,25-0,30 mg/kg

Administreringssätt

Endast för intratekal användning

Spridningen av anestesi som erhålls med Pankain Spinal tung beror på flera faktorer inklusive lösningens volym och patientens läge under och efter injektionen.

Vid injektion mellan kota L3 och L4, med patienten sittande, sprids 3 ml Pankaine Spinal tung till ryggmärgssegment T7-T10. När patienten får injektionen i horisontalläge och sedan vrids i rygggläge sprider sig blockaden till ryggsegment T4-T7. Det bör förstås att nivån av spinalanestesi som åstadkoms med lokalanestetika kan vara oförutsägbar hos en given patient.

Rekommenderat injektionsställe är under L3.

Om anestesi verkar otillräcklig kan en ändring av patientens positionering, t.ex. Trendelenburgs läge eller vänster-/högerlutning, inom tjugo minuter efter injektionen förbättra distributionen av lokalanestetika i det subarahnoidalrummet.

Vid misslyckad anestesi kan ett nytt försök göras att administrera anestesimedlet vid en annan ryggmärgsnivå, med en mindre läkemedelsvolym.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighet mot lokalanestetika av amidtyp.

Allmänna kontraindikationer i samband med spinalanestesi ska beaktas:

- Akut aktiv sjukdom i centrala nervsystemet som meningit, tumörer, poliomyelit och kranial blödning

- Spinal stenosis och aktiv sjukdom (t.ex. spondylit, tuberkulos, tumör) eller nyligt trauma (t.ex. fraktur) i ryggraden
- Septikemi
- Perniciös anemi med subakut kombinerad degeneration i ryggmärgen
- Pyogen infektion i huden vid eller runt injektionsstället
- Kardiogen chock, hypovolemisk chock
- Koagulationsrubbingar eller pågående antikoagulationsbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Painkain Spinal tung ska inte injiceras i inflammerade eller infekterade områden.

Spinalanestesi ska endast utföras av läkare med nödvändig kompetens och erfarenhet.

Regionalanestetiska ingrepp ska alltid utföras i lämpligen utrustade och bemannade lokaler. Återupplivningsutrustning och -läkemedel ska finnas till hands och ansvarig läkaren ska alltid vara närvarande.

Innan spinalanestesi påbörjas ska intravenös access, t.ex. venkateter, förberedas.

Den ansvarige läkaren ska vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder för att undvika intravaskulär injektion och ha lämpliga kunskaper om diagnos och behandling av biverkningar, systemtoxicitet och andra komplikationer. Vid tecken på akut systemtoxicitet eller total spinalblockad ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas, se avsnitt 4.8 och 4.9).

Patienter med nedsatt allmäntillstånd på grund av ålder eller andra påverkande faktorer såsom partiellt eller komplett hjärtblock, gravt nedsatt lever- eller njurfunktion kräver särskild uppmärksamhet, även om regionalanestesi kan vara det optimala valet vid kirurgi hos dessa patienter.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) ska stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering övervägas eftersom hjärteffekterna kan vara additiva. (Se avsnitt 4.5.)

Liksom alla lokalanestetika medel kan bupivakain orsaka akuta toxiska effekter på det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet vid användning av lokalanestetika procedurer som leder till höga koncentrationer av läkemedlet i blodet.

Detta gäller särskilt efter oavsiktlig intravaskulär administrering eller injektion i rikt vaskulariserade områden.

Ventrikulär arytm, ventrikelflimmer, plötslig kardiovaskulär kollaps och dödsfall har rapporterats i samband med höga systemkoncentrationer av bupivakain. Vid hjärtstillestånd kan förlängda återupplivningsåtgärder vara befogade. Höga systemkoncentrationer förväntas inte med doser som normalt sett används för spinalanestesi.

En mindre vanlig men farlig 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 hypotoni och bradykardi, eller till och med hjärtstillestånd.

Andningsdepression kan orsakas av blockad av innerveringen av andningsmusklerna, inklusive diafragman.

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

I sällsynta fall kan spinalanestesi ge upphov till neurologisk skada som resulterar i parestesi, anestesi, motorisk svaghet och förlamning. Dessa är emellanåt permanenta.

Neurologiska störningar, såsom multipel skleros, hemiplegi, paraplegi och neuromuskulära störningar tros inte påverkas negativt av spinalanestesi, men försiktighet bör iakttagas.

Patienter med hypovolemi, oavsett orsak, kan utveckla plötslig och svår hypotoni under spinalanestesi.

Vid spinalanestesi med ett lokalanestetikum ska hypotoni och bradykardi förväntas och lämpliga åtgärder vidtas. Kärlsammandragande medel ska användas som rutin och helst profylaktiskt. Alfaagonister rekommenderas som de mest lämpade medel. Intravenösa i förväg tillförda kolloider eller samtidigt tillförda kristalloider ska användas i tillägg till kärlsammandragande medel. Allvarlig hypotoni kan vara en följd av hypovolemi på grund av blödning eller uttorkning eller aortocaval ocklusion hos patienter med massiv ascites, vid stora buktumörer eller sent i graviditeten. Hypotoni orsakad av hypovolemi ska behandlas med intravenös vätsketerapi enligt aktuella riktlinjer. Uttalad hypotoni ska undvikas hos patienter med hjärtdekomensation eller cerebrovasikulär sjukdom. Epiduralanestesi kan leda till intrakostal paralys och patienter med pleuravätskeutgjutning kan drabbas av andningsbesvär. Septikemi kan öka risken för instraspinal abscessbildning under den postoperativa perioden.

Om användning av regional smärtlindring är avsedd för patienter med angina pectoris eller patienter med tidigare hjärtinfarkt är epiduralanestesi ofta att föredra då svår hypotoni lättare kan motverkas på grund av attackens längre duration. Alternativt kan spinalanestesi administreras via en subaraknoid kateter vilken gör att smärtlindringen kan utökas gradvis.

Innan behandling påbörjas ska nyttan med behandlingen vägas mot de eventuella riskerna för patienten.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bupivakain ska användas med försiktighet till patienter som får andra lokalanestetika eller läkemedel som är strukturellt lika lokalanestetika av amidtyp, t.ex. vissa antiarytmika såsom lidokain, mexiletin och tokainid, eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Cimetidin minskar clearance av bupivakain med en eventuellt lägre dos som följd.

Samtidig användning av bupivakain och verapamil kan leda till en ökad risk för hjärtblock
Samtidig användning av bupivakain och propofol kan öka propofols sömngivande effekt.

Samtidig användning av bupivakain och ACE-hämmare kan leda till bradykardi och hypotoni med medvetandestörning till följd.

Inga specifika interaktionsstudier med bupivakain och antiarytmika klass III har genomförts, men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det är rimlig att anta att ett stort antal gravida kvinnor och fertila kvinnor har behandlats med bupivakain.

Hittills har inga särskilda störningar i den reproduktiva processen rapporterats, dvs. ingen ökad incidens för missbildningar (se även avsnitt 5.2). Farmakinetiska egenskaper).

Observera dock att dosen ska sänkas med 20-30 % till patienter i sena stadier av graviditet på grund av risken för neonatal andningsdepression, hypotoni och bradykardi (Se även avsnitt 4.4).

Bupivakain passerar placentan. Även om bupivakainkoncentrationen i navelsträngen är lägre än koncentrationen i moderns serum förblir koncentrationerna av fritt bupivakain desamma.

Amning

Bupivakain passerar över i bröstmjolk, men i så små mängder att det generellt inte finns någon risk för att det påverkar barnet vid terapeutiska doser.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Pankaine Spinal tung på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Painkain Spinal tung kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förutom den direkt anestetiska effekten kan lokalanestetika ha en smärre effekt på mental funktion och koordination även vid avsaknad av tydlig CNS-toxicitet, och kan tillfälligt påverka rörelseförmåga och uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen för Pankaine Spinal tung liknar den för andra långverkande lokalanestetika som ges intratekalt.

Biverkningar som orsakas av själva läkemedlet kan vara svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. blodtrycksfall, bradykardi, tillfällig urinretention), effekter direkt orsakade av nålsticket (t.ex. spinalhematom) eller indirekt orsakade av nålsticket (t.ex. meningit, epiduralabscess) eller effekter som hör samman med cerebrospinalt läckage (t.ex. postspinal huvudvärk).

<i>Organklass</i>	Mycket vanliga (> 1/10)	Vanliga (> 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (> 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (< 1/1 000)
<i>Hjärtat</i>	Hypotoni, bradykardi			Hjärtstillestånd
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Kräkningar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Postspinal huvudvärk	Parestesi, pares, dysestesi	Totalt spinalblock (oavsiktligt), paraplegi, paralyt, neuropati, araknoidit
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urinretention, urininkontinens		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Muskelsvaghet, ryggsmärta	
<i>Immunsystemet</i>				Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				Andningsdepression

Pediatrisk population

Biverkningarna hos barn liknar dem hos vuxna, men hos barn kan tidiga tecken på lokalanestetisk toxicitet vara svåra 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering är: hypotoni, bradykardi, arytmier och CNS-problem.

Akut systemisk toxicitet

Bupivakain, använt enligt rekommendation, är inte sannolikt att ge upphov till koncentrationer i blodet tillräckligt höga för att orsaka systemisk toxicitet. Vid samtidig administrering av andra lokalanestetiska medel är toxiska effekter additiva och kan orsaka systemtoxiska reaktioner.

Systemisk toxicitet förknippas endast i sällsynta fall med spinalanestesi men kan förekomma efter oavsiktlig intravaskulär injektion. Systembiverkningar kännetecknas av domningar i tungan, berusningskänsla, yrsel och darrningar, följt av krampanfall och kardiovaskulära sjukdomar.

Behandling av akut systemisk toxicitet

Om tecken på akut systemisk toxicitet eller totalt spinalblock uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas. Neurologiska symtom (krampanfall, CNS-depression) måste behandlas omedelbart och adekvat ventilering måste säkerställas (fria luftvägar, syrgas, intubering vid behov och kontrollerad andning).

Om cirkulationsstillestånd uppstår ska kardiopulmonell återupplivning omedelbart sättas in. Optimal syrgastillförsel, ventilation, cirkulationsstöd samt behandling av acidosis är mycket viktiga. Standardläkemedel mot hjärtstillestånd (t.ex. adrenalin) ska ges i enlighet med gällande riktlinjer. Användning av intravenös 20 % lipidemulsion ska övervägas. Hjärtstillestånd på grund av bupivakain kan vara motståndskraftigt mot elektrisk defibrillering och kraftiga återupplivning åtgärder måste pågå under en längre period.

Om kardiovaskulär depression (hypotoni, bradykardi) uppstår ska ett kärlsammandragande medel (helst med inotrop effekt) ges, t.ex. adrenalin 5-10 mg i.v. och vid behov ska detta upprepas efter 2-3 minuter. Intravenös vätskebehandling kan också vara nödvändig. Dosen adrenalin till barn ska anpassas efter längd och vikt.

Om krampanfall på grund av systemisk toxicitet uppträder är syftet med behandling att upprätthålla syresättning, få krampanfallet att upphöra och att upprätthålla god cirkulation. Tillförsel av syrgas och assisterad ventilation (ventilation med andningsballong, intratrakeal intubering). Om krampanfallen inte upphör spontant inom 15-20 sekunder ska antikonvulsiv behandling administreras intravenöst. Långvariga krampanfall kan ha en negativ inverkan på patientens ventilation och syresättning. I dessa fall ska intratrakeal intubering övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokalanestetika, aminer, ATC-kod: N01BB01

Verkningsmekanism

Pankaine Spinal tung är ett lokalanestetikum av amidtyp. Givet som spinalanestesi har bupivakain ett snabbt anslag och en medellång till lång duration.

Durationen är dosberoende.

Liksom andra anestetika blockerar bupivakain impulsledningen i nerverna reversibelt genom att hämma transporten av natriumjoner genom nervmembranet.

Pankaine Spinal tung ges som hyperbar spinalanestesi och den initiala spridningen intratekalt påverkas av gravitationen.

På grund av den ringa dosen orsakar den intratekala spridningen en relativt låg koncentration och lokalanestesins duration tenderar att vara relativt kort.

5.2 Farmakinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Bupivakain har en pKa på 8,2 och en fördelningskoefficient på 346 (25 °C n-oktanol/fosfatbuffert pH 7,4). Metaboliterna har en farmakologisk aktivitet som är mindre än den för bupivakain. Bupivakain uppvisar fullständig och bifasisk absorption från subaraknoidalrummet med halveringstider för de båda faserna på cirka 50 respektive 408 minuter. Den långsamma absorptionen begränsar elimineringshastigheten för bupivakain, vilket förklarar varför den skenbara halveringstiden är längre än efter intravenös administrering. Plasmakoncentrationen av bupivakain efter intratekalt block är låg jämfört med plasmakoncentrationer efter regionalanestesi på grund av den låga dos som krävs för spinalanestesi. Generellt ökar den maximala plasmakoncentrationen cirka 0,4 mg/l för varje 100 mg som injicerats. Detta innebär att en 20 mg dos ger plasmanivåer på 0,1 mg/l.

Metabolism

Efter intravenös administrering har bupivakain en total plasmaclearance på 0,58 l/min, en distributionsvolym vid steady state på 73 l, en halveringstid på 2,7 timmar och en intermediär hepatisk utsöndringskvot på 0,38. I plasma är bupivakain bundet till surt alfa 1-glykoprotein (S-orosmukoid), med en bindningsgrad på 96 %. Clearance av bupivakain sker nästan helt via levermetabolism med högre känslighet för förändringar av inre leverenzymfunktion än för leverperfusion. Bupivakain passerar placenta och jämvikt med avseende på den obundna koncentrationen uppnås snabbt. Graden av plasmaproteinbindning hos fostret är lägre än hos modern, vilket leder till lägre totala plasmakoncentrationer hos fostret.

Bupivakain utsöndras i bröstmjolk, men i så små mängder att det inte är föreligger någon risk för barnet.

Eliminering

Bupivakain metaboliseras i hög grad i levern, i huvudsak genom aromatisk hydroxylering till 4-hydroxi-bupivakain och N-dealkylering till pipekolylyldin, båda medierade via cytokrom P450 3A4. Cirka 1 % av bupivakain utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel under 24 timmar och cirka 5 % som pipekolylyldin. Plasmakoncentrationer av pipekolylyldin och 4-hydroxi-bupivakain under och efter kontinuerlig administrering av bupivakain är låg jämfört med modersubstansen.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Farmakokinetiken för barn liknar den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut och kronisk toxicitet, reproduktionstoxicitet, mutagen potential och lokal toxicitet har inga risker för människa identifieras utöver de som kan förväntas på grundval av den farmakodynamiska verkan av höga doser bupivakain (t.ex. CNS-symtom och kardiotoxicitet).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukosmonohydrat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Öppnad behållare: 3 år
Efter öppnande: Används omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml glasampull (typ I) fylld med 4 ml. Kartong med 1, 5 och 10 ampuller. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda förvaringsanvisningar

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kastas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PANPHARMA
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35955

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.11.2019