

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bicain 2,5 mg/ml injektioneste, liuos

Bicain 5 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää bupivakaiinihydrokloridia 2,5 mg tai 5 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium (3,15 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Väritön, kirkas liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Paikallispuudutus (tarvittaessa pitkäkestoista puudutusvaikutusta)
- Johtopuudutus
- Epiduraalipuudutus

Akuutin kivun hoitoon aikuisille sekä vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille lapsille.

Kirurgiseen anestesiaan aikuisille ja yli 12 vuoden ikäisille lapsille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Puudutettaessa on aina käytettävä pienintä tehokasta puudutepitoisuutta ja -annosta.

Annostusta on yleensä syytä pienentää vanhuksilla, lapsilla, heikkokuntoisilla sekä potilailla, joilla on sydän- tai maksasairaus.

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset*

##### Paikallispuudutus ja perifeeriset johtopuudutukset

Puudutuksissa tarvittava annos riippuu puudutuksesta ja vaihtelee potilaskohtaisesti.

Infiltraatiopuudutuksissa suositeltu maksimikerta-annos on 150 mg bupivakaiinia. 50 mg:n lisäannoksia voidaan antaa 2 tunnin välein tarvittaessa ja vuorokausiannos 24 tunnin aikana annosteltuna ei saa ylittää 400 mg. Puudutusvaikutus kestää noin 3 tuntia.

Johtopuudutuksissa maksimiannokset ovat samat kuin edellä. Puudutuksissa voidaan noudattaa seuraavia viitteellisiä suositusannoksia ja on huomioitava, ettei maksimikerta-annoksia (150 mg eli 2,5 mg/ml pitoisuudella 60 ml ja 5 mg/ml pitoisuudella 30 ml) ylitetä:

- Pienet johtopuudutukset: pitoisuus 2,5 mg/ml, tilavuus 5–20 ml ja kokonaisannos 7,5–50 mg bupivakaiinia. Puudutusvaikutus kestää 3–6 h.

- Suuret johtopuudutukset: pitoisuus 2,5–5 mg/ml, tilavuus 10–50 ml, kokonaisannos 50–150 mg bupivakaiinia. Puudutusvaikutus alkaa 15–30 minuutissa ja kestää 4–9 h.

2,5 mg/ml pitoisuudella motorista blokadia ei välttämättä ilmene.

Johtopuudutusten suositusannokset, bupivakaiini 2,5 tai 5 mg/ml ilman adrenaliinia:

Puudutus	Tilavuus ml	Annos mg
Hartiapunos		
-aksillaarinen	30–40	ad 150
-interskaleeninen	30–40	ad 150
-suprakovikulaarinen	30–40	ad 150
-infrakovikulaarinen	30–40	ad 150
Muu yläraaja		
-medianus/radialis	2–5	10–25
-ulnaris	2–5	10–25
-musculocutaneus	2–5	10–25
-sormet	1–2	5–10
Alaraaja		
-psoasblokadi, ”3-in-1”	20–40	ad 150
-femoralis	10–20	25–100
-cutaneus femoris lateralis	5–10	25–50
-obturatorius	10–15	50–75
-ischiadicus	20–30	100–150
-tibialis posterior, nilkka	3–10	15–50
-suralis, nilkka	3–10	15–50
-peroneus- ja safenushermit, nilkka	3–5 (3 x)	45–75
-varpaat	1–2	5–10
Pään ja kaulan alue		
-trigeminus, r. mandibularis et maxillaris	2–5 (2 x)	20–50
-trigeminus, terminaalahaarat	2–5 (3 x)	30–75
-plexus cervicalis, pinnallinen	5	25
-plexus cervicalis, syvä	5–10	25–50
-accessorius	5–10	25–50
-laryngeus superior	2–5	10–25
-glossopharyngeus	2–5	10–25
-retrobulbääriblokadi	2–5	10–25
-ganglion stellatum -blokadi	10–15	25–75
Rintakehä ja abdomen		
-interkostaalipuudutus, per väli	2–3	10–15
-plexus coelicaus -blokadi	30–40	ad 150
-paravertebraaliblokadi	5–10	25–50

### Epiduraalipuudutus

Epiduraalipuudutuksissa suositeltu maksimikerta-annos on 150 mg bupivakaiinia ja maksimivuorokausiannos on 400 mg. 2,5 mg/ml tai laimeammalla pitoisuudella motorista blokadia ei välttämättä ilmaannu ja nämä pitoisuudet sopivat obstetriseen ja postoperatiiviseen käyttöön. 5,0 mg/ml pitoisuudella saadaan voimakkaampi motorinen blokadi ja tämä pitoisuus sopii kirurgiseen käyttöön. Puudutusvaikutus alkaa 15–30 minuutissa ja kestää 2–4 tuntia. Jos epiduraalipuudutukseen käytetään bupivakaiinin lisänä opioideja (morfiinihydrokloridilla ja sufentaniililla on tämä indikaatio), voidaan bupivakaiiniannostelua pienentää 25–30 %.

Testiannos 3 ml 5 mg/ml bupivakaiinia tai 20 % suunnitellusta puudutetilavuudesta (pienempi näistä annoksista) annetaan vähintään 5 minuuttia ennen varsinaista puudutteen annostelua. Motorinen paralyysi ja sensorinen anestesia ilmaantuvat nopeasti, jos testiannos kulkeutuu subaraknoidaalitilaan. Katso kohta 4.9 jatkotoimenpiteiden osalta. Testiannokseen suositellaan lisättäväksi adrenaliinia

(5 mikrog/ml), jotta voidaan tunnistaa syketason ja verenpaineen nousuna ilmenevä laskimonsisäinen annostelu. Negatiivinen testi ei kuitenkaan poissulje varmuudella puudutteen tahatonta joutumista subaraknoidaalitilaan tai verisuoneen, joten potilasta tulee tarkkailla huolellisesti koko puudutuksen ajan. Puudute tulee ruiskuttaa hitaasti pieninä annoksina kerrallaan vastetta seuraten.

Epiduraalipuudutusten viitteelliset suositusannokset, bupivakaiini 2,5 tai 5 mg/ml ilman adrenaliinia:

Epiduraalipuudutus	Pitoisuus mg/ml	Tilavuus ml	Annos mg
torakaalinen -jatkuva infuusio	2,5–5 <2,5	5–15 -2–10/h	12,5–75 -5–15/h
lumbaalinen, kirurginen lumbaalinen, obstetrinen -jatkuva infuusio	5 <2,5 <2,5	10–30 10–20 5–10/h	50–150 25–50 10–15/h
sakraalipuudutus	2,5–5	10–30	25–150

### *Pediatriiset potilaat*

#### 1–12-vuotiaat lapset

Pikkulapsilla paikallispuudutteiden farmakokinetiikka poikkeaa aikuisista (ks. kohta 5.2). Puudutteiden vapaa plasmapitoisuus sekä jakautumistilavuus ovat suurempia ja eliminaatio on hitaampaa kuin aikuisilla.

Puudutuksen 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.

Johtopuudutuksissa suositellaan hermostimulaattorin käyttöä hermorunkoja paikannettaessa. Puudutusvaikutus alkaa 20–30 minuutissa ja kestää 2–6 h. Hyvä puutumisen saavutetaan useimmissa johtopuudutuksissa 1–2 ml:lla bupivakaiinia.

Alla olevan taulukon annossuosituksia on pidettävä ohjeellisina. Potilaskohtaiset erot ovat mahdollisia. Ylipainoisilla lapsilla annoksen alentaminen voi olla tarpeen ja sen pitää perustua ihannepainoon.

Viitteelliset annossuositukset lasten (**huomaa yksiköt**) epiduraali-, johto- ja infiltraatiopuudutuksiin, bupivakaiini 2,5 tai 5 mg/ml ilman adrenaliinia:

Akuutin kivun hoito (leikkauksen aikana ja sen jälkeen)	Konsentraatio mg/ml	Tilavuus ml/kg	Annos mg/kg	Vaikutuksen alku minuuteissa	Vaikutuksen kesto tunneissa
Kaudaalinen epiduraalipuudutus	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Lumbaalinen epiduraalipuudutus	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Torakaalinen epiduraalipuudutus <sup>a)</sup>	2,5	0,6–0,8	1,5–2	20–30	2–6
Alueellinen puudutus (esim. pieni johtopuudutus tai infiltraatiopuudutus)	2,5		0,5–2,0		
	5,0		0,5–2,0		
Perifeerinen johtopuudutus (esim. ilioinguinalis-iliohypogastricus)	2,5		0,5–2,0	<sup>b)</sup>	
	5,0		0,5–2,0	<sup>b)</sup>	

<sup>a)</sup> Torakaalinen epiduraalipuudutus pitää antaa asteittain annosta nostaen, kunnes haluttu puudutuksen

taso on saavutettu.

<sup>b)</sup> Perifeerisen johtopuudutuksen vaikutuksen alku ja kesto riippuvat puudutuksen tyypistä ja käytetystä annoksesta.

Lapsilla annos lasketaan painon mukaan annokseen 2 mg/kg asti.

Yli 2-vuotiaille lapsille on tehty peritonsillaarisia infiltraatiopuudutuksia käyttäen bupivakaiini 2,5 mg/ml liuosta annoksella 7,5–12,5 mg bupivakaiinia per nielurisa.

Ilioinguinalis-iliohypogastricus -puudutuksia on tehty 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille käyttäen bupivakaiini 2,5 mg/ml liuosta annoksella 0,1–0,5 ml/kg, joka vastaa annosta 0,25–1,25 mg/kg. Yli 5-vuotiaille lapsille on annettu bupivakaiini 5 mg/ml -liuosta annoksella 1,25–2 mg/kg.

Peniilipuudutuksia on tehty käyttäen bupivakaiini 5 mg/ml liuosta kokonaisannoksella 0,2–0,5 ml/kg vastaten 1–2,5 mg/kg.

### Antotapa

Perifeerisissä puudutuksissa injektiot on suoritettava niin lähelle puudutettavia hermoja kuin mahdollista ottaen huomioon injektioalueen anatomiset erityispiirteet ja odotettavissa olevat kliiniset vasteet puuduttamiselle. Injektiot annetaan hitaasti ja säännöllisin välein puuduteruiskulla aspiroiden, jotta huomattaisiin ja vältettäisiin vahingossa tapahtuva suonensisäinen annostelu (ks. myös kohta 4.4).

Laskimonsisäisen injektion välttämiseksi aspirointi on tehtävä sekä ennen annoksen antamista että toistuvasti annostelun aikana. Puudute on annettava hitaasti asteittain annosta nostaen etenkin lumbaalissa ja torakalissa epiduraalipuudutuksessa. Potilaan elintoimintoja on tarkkailtava huolellisesti ja jatkuvasti.

Bupivakaiinin tehoa ja turvallisuutta alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole osoitettu. Tietoa on rajallisesti.

Jaksottaisen epiduraalisen bolusinjektion tai jatkuvan infuusion tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu. Tietoa on rajallisesti.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille amidityyppisille puudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Puudutettavan alueen infektio.
- Laskimopuudutus eli *Bierin* salpaus.
- *Adams-Stokesin* -oireyhtymä tai täydellinen eteis-kammiokatkos, jos potilaalla ei ole sydämentahdistinta.
- Epiduraalipuudutuksissa lisäksi vakavat keskushermostosairaudet, aivoselkäydinnestekierron esteet, meningiitti, sepsis, kallonsisäiset verenvuodot tai muusta syystä kohonnut kallonsisäinen paine, aivokasvaimet, selkäytimen traumat, verenvuodot, kasvaimet, metastaasit tai infektiot, kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, hypovolemia tai sokki, potilaan huono ko-operaatio sekä veren hyytymishäiriö tai hoitotasolla oleva antikoagulanttihoito (ks. myös kohta 4.4).

### **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. Keskushermostohaittavaikutukset ilmaantuvat yleensä ennen kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.9), mutta bupivakaiini voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia myös ilman muita edeltäviä oireita. Näin voi käydä varsinkin, jos potilas on esilääkitty bentsodiatsepiineilla. Joissain tapauksissa tavanomaiset resuskitaatioimenpiteet (ks. kohta 4.9) eivät ole tehonneet bupivakaiinin aiheuttamien reaktioiden hoidossa ja kuolemantapauksia tästä syystä on kuvattu. Asidoosi, hypoksia ja hyperkalemia pahentavat toksisia vaikutuksia.

Jotta vältettäisiin bupivakaiinin tarpeettoman suuri diffundoituminen verenkiertoon sekä haitta- ja myrkyvaikutukset, on käytettävä pienintä tehokasta puudutepitoisuutta ja -annosta. Tämä on huomioitava erityisesti pikkulapsia tai aikuisilla laajoja alueita puudutettaessa. Toistuvien annosten antaminen saattaa johtaa akkumulaation kautta bupivakaiinin systeemisen pitoisuuden nousuun. On vältettävä injektioita tulehtuneisiin tai infektoituneisiin kudoksiin. Tulehtuneet kudokset puutuvat huonosti ja infektion leviämisen riskin ohella näiden alueiden verenkierto on vilkastunut. Verenkiertoon imeytyvän bupivakaiinin määrä riippuu puudutettavasta alueesta: eniten = interkostaalipuudutus > sakraalipuudutus > lumbaalinen epiduraalipuudutus > brachiaalinen johtopuudutus > subkutaaniset infiltraatit = vähiten. Tämä on huomioitava määriteltäessä suurinta turvallista puuduteannosta. Pään, kaulan ja nielun alueita puudutettaessa vahingossa valtimoon tai laskimoon joutuva bupivakaiini voi aiheuttaa keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.9) jo suhteellisen pienillä annoksilla. Injektiot annetaan hitaasti ja säännöllisin välein puuduteruiskulla aspiroiden, jotta huomattaisiin ja vältettäisiin vahingossa tapahtuva suonensisäinen annostelu. Samalla tulee säilyttää puhekontakti potilaaseen. Puudutteen annostelu on keskeytettävä välittömästi, jos haittavaikutuksia ilmenee.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava puudutettaessa pikkulapsia vastasyntyneistä kaksivuotiaisiin, vanhuksia sekä raskaana olevia potilaita, joilla bupivakaiinin vaikutus voi olla tavanomaista voimakkaampi tai pitkäkestoisempi (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava myös puudutettaessa potilaita, jotka ovat hypovoleemisia tai sokissa, jotka kärsivät hypoksiasta tai vakavasta hengitysvajaudesta, joiden maksan verenkierto on jostakin syystä heikentynyt tai jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa tai joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Epilepsiapotilaita ja muita kouristuksille tai tajuttomuuskohtauksille alttiita potilaita, *myasthenia gravis*-potilaita tai muista hermolihasjohtumiseen 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. Nämä varoitukset on huomioitava etenkin pitkäkestoisen tai toistuvan puuduteannostelun yhteydessä. Puudutettaessa rytmihäiriölääkkeitä saavia potilaita on syytä noudattaa varovaisuutta mahdollisten additiivisten sydänvaikutusten ja sydänlihasta lamaavan vaikutuksen takia.

Paraservikaalipuudutusten suhteen on syytä noudattaa erityisen huolellista tarveharkintaa ja varovaisuutta. Mikäli bupivakaiinia kuitenkin käytetään, tulee sikiön hyvinvointia seurata huolellisesti. Bradykardiaa, asidoosia ja neonatalikuolleisuutta on raportoitu. On myös ehdottomasti vältettävä intrafetaalista annostelua.

Johtopuudutuksissa on varottava puuduttamista hermorunkoon tai hermoon. Jos puudutteen ruiskuttaminen aiheuttaa kipua, ruiskuttaminen on lopetettava välittömästi ja neulan asento korjattava. Tästä voi seurata toksinen reversiibeli tai irreversiibeli hermovaurio. Retrobulbääripuudutuksen yhteydessä puudute voi verisuonen tai näköhermon tupen kautta päästä kraniaaliseen subaraknoidaalitilaan tai aivoihin, mistä on kuvattu aiheutuneen hengityspysähdyksiä, kardiovaskulaarisia kollapseja (okulokardiaalinen refleksi) ja kouristuksia. Puudutteen suora toksinen vaikutus silmälihaksiin, näiden liikehermoin tai näköhermoon voi aiheuttaa silmälihshalvauksen tai sokeutumisen.

Erityisen huolellista tarveharkintaa on noudatettava epiduraalipuudutuksissa antitromboottista lääkettä tarvitsevien potilaiden kohdalla. Mahdollisen oraalisen antikoagulanttihoiton tauotuksen aikana tulee varmistua antikoagulanttivaikutuksen riittävästä heikkenemisestä ja käytettäessä

tromboosiprofylaksiaan pienimolekyylisiä hepariinia tulee noudattaa hyväksytyjä varoajoja. Samoin erityistä tarveharkintaa tulee noudattaa epiduraalipuudutuksissa, jos potilaalla on jokin keskushermostosairaus, sydämen vajaatoiminta tai hengitysinsuffiensi (ks. kohta 4.3).

Epiduraalipuudutus voi aiheuttaa bradykardiaa ja hypotensiota, joka etenkin hypovoleemisilla potilailla saattaa olla äkillinen ja vaikea. Torakalisegemetteihin ulottuessaan se aiheuttaa sympaattisen blokadin, johon liittyy kapasitanssilaskimoiden laajeneminen, vähentynyt laskimopalmu, sydämen minuuttitilavuuden aleneminen ja hypotensio. Tämä voidaan yleensä estää lisänesteytyksellä ja tarvittaessa lääkityksellä (hoidoksi sopii efedriini ja atropiini). Epiduraalipuudutukseen toisinaan liittyvä hengityspysähdys johtuu hengityskeskusten hypoksiasta, joka luultavimmin johtuu verenpaineen laskun aiheuttamasta hypoperfuusiosta (ks. kohta 4.9). Jos epiduraalianestesiassa käytetään adjuvantteina opioideja, nämä voivat voimistaa hengityslamaa.

Epiduraalianestesiassa käytetään suurehkoja puudutemääriä, jotka voivat imeytyä verenkiertoon ja aiheuttaa keskushermostoon ja sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.9). Nämä vaikutukset voivat korostua etenkin raskauden aikana. Laskimonsisäisen tai subaraknoidaalitilaan tapahtuvan injektion ehkäisemiseksi suositellaan testiannoksen antamista adrenaliinia sisältävällä puudutteella (ks. kohta 4.2). Tahattoman subaraknoidaalitilaan tapahtuvan injektion seurauksena voi olla "totaalispinaali" (ks. kohta 4.9).

Epiduraalipuudutus voimistaa parasympaattista aktivaatiota ruuansulatuskanavassa, mikä voi ilmetä pahoinvointina ja oksenteluna. Epiduraalipuudutus ei altista virtsaummelle spinaalipuudutusta tai yleisanestesiasta enemmän, mutta tästä huolimatta perioperatiivisessa nesteytyksessä on syytä noudattaa kohtuullisuutta ja antaa potilaalle ohjeet, jos hän ei ole virtsannut ennen kotiutusta.

Epiduraalipuudutukseen bupivakaiinilla liittyy usein vapinaa. Häiritsevä vapina voidaan hoitaa potilasta lämmittämällä ja tarvittaessa lääkityksellä.

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, joille paikallispuudutteita on annettu leikkauksen jälleen yhtäjaksoisena infuusiona intra-artikulaarisesti. Suurin osa raportoiduista kondrolyysitapauksista on ilmennyt olkanivelessä. Syy-yhteyttä ei ole pystytty osoittamaan, koska kondrolyysin syntyyn vaikuttavia tekijöitä on monia ja tieteellinen aineisto niiden vaikutusmekanismista on epäjohdonmukainen. Yhtäjaksoinen intra-artikulaarinen infuusio ei ole Bicainin hyväksytty käyttöaihe.

#### *Pediatriset potilaat*

Bupivakaiinin käyttöä isoihin johtopuudutuksiin tai nivelensisäiseen puuduttamiseen 1–12-vuotiailla lapsilla ei ole dokumentoitu.

Tämän lääkevalmisteen molemmat vahvuudet sisältävät natriumia 3,15 mg/ml. Vahvuuden 2,5 mg/ml maksimikerta-annos (60 ml) sisältää 189 mg natriumia (joka vastaa 9,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille) ja maksimivuorokausiannos (160 ml) sisältää 504 mg natriumia (25,2 % WHO:n päivittäisestä suosituksesta). Vahvuuden 5 mg/ml enimmäisannoksilla natriummäärät ovat edellä mainituista.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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.

Epiduraalipuudutuksessa samanaikaisesti annostellut opioidit voivat potensoida hengityslamaa.

#### 4.6 He delmällisyys, 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 havaittu lisääntymistoksisuutta. Bupivakaiinia ei tämän takia pidä antaa raskauden alkuvaiheessa ellei saatua hyötyä arvioida mahdollisia riskejä suuremmaksi. Ihmiselle aiheutuvasta vaarasta ei ole kuitenkaan näyttöä.

Ennen synnytystä ja synnytyksen aikana paraservikaalisesti annosteltu bupivakaiini imeytyy hyvin istukan läpi ja voi aiheuttaa sikiölle bradykardiaa ja muita haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4). Epiduraalisesti tai paraservikaalisesti annosteltu bupivakaiini voi myös heikentää kohdun kontraktiiteettia ja äidin ponnistusvoimaa.

##### Imetys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Puudutukset ja puudutteet voivat tilapäisesti heikentää liikkumis- ja koordiaatiokykyä. Puudutusvaikutuksen 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, intratekaaliseen tai hermonsäiseen annosteluun. Jos injisoidaan suuria puuduteannoksia hyvin verisuonitetuille alueille tai käytetään puudutteiden kestoinfusioita, voi verenkiertoon imeytyvä puudutemäärä myös nousta toksiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Yliherkkyys amidityyppisille puudutteille on erittäin harvinaista. Yliherkkyysreaktio voi ilmetä ihottumana, turvotuksena, keuhkoputkien ahtautumisena tai anafylaktisena sokkina. Puudutukset käytetystä puudutteesta riippumatta voivat aiheuttaa tai levittää infektioita sekä aiheuttaa palautuvia tai palautumattomia hermovaurioita (ks. kohta 4.4).

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		Parestesia, huimaus,	Neuropatia, perifeerinen

		keskushermostotoksisuuden oireet (kouristukset, suun ympäristön ja kielen puutuminen, hyperakusia, näköhäiriöt, tajunnanmenetyt, vapina, sekavuus, tinnitus, dysartria)	hermovaurio, araknoidiitti, paraplegia*, paralyysi*, Hornerin oireyhtymä
Silmät			Kaksoiskuvat
Sydän			Rytmihäiriöt, sydänpysähdys
Verisuonisto	Hypotensio*, bradykardia*		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu		
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaretentio*		

\*etenkin epiduraalipuudutukseen liittyen.

Maksan toimintahäiriöitä, joihin on liittynyt ASAT, ALAT, AFOS ja bilirubiinin pitoisuuksien palautuvaa nousua, on havaittu toistuvien annosten tai pitkäkestoisen infuusion jälkeen. Bupivakaiinin annostelu on keskeytettävä, jos ilmenee maksan toimintahäiriön merkkejä tai oireita.

#### *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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

[www.fimea.fi](http://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. Toksisina pidetään 1,6 mikrog/ml ylittäviä plasmapitoisuuksia. Asidoosi, hypoksia tai hyperkalemia pahentavat toksisia vaikutuksia. Epiduraalipuudutusten yhteydessä subaraknoidaalitilaan joutunut bupivakaiini aiheuttaa nopeasti motorisen pareesin ja sensorisen anestesian. Suuren määrän puudutetta joutuessa subaraknoidaalitilaan seuraa ns. totaalisepiduraalinen puudutusvaikutus ulottuu



myös ydinjatkokseen ja seurauksena tulee hengityspysähdys.

Lievimpinä keskushermosto-oireina voi ilmetä levottomuutta, pyörrytystä, korvien soimista, näköhäiriöitä (kaksoiskuvat), suun ympäröivien kudosten puudutusta ja metallin makua suussa. Näitä seuraavat eksitatoriset oireet, kuten vapina, lihasnykäykset (alkavat kasvoista ja raajojen distaaliosista) ja toonisklooniset 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 sinuspysähdys) ja heikentävät sydämen pumppausvoimaa. Negatiivinen inotrooppinen vaikutus ei ole kalsiumilla kumottavissa. Suuret bupivakaiinipitoisuudet ovat myös vasodilatatorisia. Epiduraalipuudutukseen liittyvä verenpaineen lasku voi aiheuttaa hengityskeskusten hypoksiaa, mistä voi seurata yllättävä hengityspysähdys.

### Hoito

Yliannostuksen tai myrkytyksen 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 (midatsolaami/diatsepaami) 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 vaikeahoitaisia 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: Amidit, ATC-koodi: N01BB01.

Bupivakaiini on amidityyppinen paikallispuudute, joka on vaikutusvoimakkuudeltaan n. 4-kertainen lidokaiiniin ja 8-kertainen prokaiiniin verrattuna. Bupivakaiinin puudutusvaikutus on kestoaltaan pitkä, jopa 12 tuntia. 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. Tulehduksessa kudoksen pH laskee, bupivakaiini ionisoituu ja penetroituminen vaikutuskohtaan heikkenee. Matala bupivakaiinipitoisuus saa aikaan vasokonstriktion, kun taas korkea pitoisuus aiheuttaa vasodilataation injektioalueella.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Bupivakaiinin plasmapitoisuudet riippuvat injektiokohdasta 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 se 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) pipekolyliksylidiiniksi, 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**

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 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Injektionpullo (lasi tyyppi I), klorobutylikumikorkki; 1 x 20 ml.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Injektioneste on käytettävä välittömästi injektionpullon avaamisen jälkeen. Ylijäämä on hävitettävä (ks. myös kohta 6.2).

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

2,5 mg/ml injektioneste: 12052

5 mg/ml injektioneste: 12053

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.12.1995

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.12.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.02.2018