

27. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bupivacaine "Aguettant", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33727

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bupivacaine "Aguettant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder bupivacainhydrochloridmonohydrat svarende til 5 mg bupivacainhydrochlorid.

Hver ampul med 4 ml indeholder bupivacainhydrochloridmonohydrat svarende til 20 mg bupivacainhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske)

Klar og farveløs opløsning.

pH = 4,0 til 6,0.

Osmolalitet: 420-520 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bupivacaine "Aguettant" er indiceret til voksne og børn i alle aldre.

* Spinalanæstesi i forbindelse med kirurgiske og obstetriske indgreb, for eksempel urologisk kirurgi og kirurgi i nedre ekstremiteter, der varer i 1,5-3 timer.
* Kirurgi i nedre abdomen, der varer 1,5-3 timer.

**4.2 Dosering og administration**

Dette lægemiddel må kun anvendes af en læge med erfaring i regionalanæstesi eller under opsyn af en sådan læge. Der skal anvendes den laveste dosis, hvormed der kan opnås tilstrækkelig anæstesi.

**Dosering**

Voksne og børn eller unge over 40 kg

Dosisanbefalingerne i tabel 1 nedenfor tjener som vejledning for brug hos en gennemsnitlig voksen. Anslag og varighed kan variere individuelt.

## Tabel 1 Dosisanbefalinger

| **Indikation** | **Dosis ml** | **Dosis mg** | **Anslagstid min.**  **(cirka)** | **Varighed timer (cirka)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Urologisk kirurgi | 1,5-3 ml | 7,5-15 mg | 5-8 min. | 1,5-3 timer |
| Kirurgi i nedre ekstremiteter, herunder hoftekirurgi | 2-4 ml | 10-20 mg | 5-8 min. | 1,5-3 timer |
| Kirurgi i nedre abdomen (inklusive kejsersnit) | 2-4 ml | 10-20 mg | 5-8 min. | 1,5-3 timer |

Der er for nuværende ingen klinisk erfaring med doser over 20 mg.

Spinalinjektion må kun udføres efter tydelig identifikation af subaraknoidalrummet via lumbalpunktur (klar cerebrospinalvæske kommer ud gennem spinalkanylen eller kan ses ved aspiration). Hvis anæstesien mislykkes, bør der kun gøres ét nyt forsøg, hvor der indgives en mindre volumen af lægemidlet på et andet rygmarvsniveau. Årsagen til utilstrækkelig virkning kan være ringe intratekal fordeling af lægemidlet. Hvis anæstesien viser sig at være utilstrækkelig, kan fordelingen af lægemidlet eventuelt forbedres ved at ændre patientens position.

Særlige populationer

Ældre population

Dosis skal reduceres hos ældre (se pkt. 4.4).

Andre særlige populationer

Der er en potentiel risiko for at få en spinalblokade, der spredes for meget, i situationer med øget intraabdominalt tryk (slutning af graviditet, ascites, adipositas).

Dosis skal reduceres i disse populationer, med op til 20-30 % i den sene graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

*Pædiatrisk population*

*Nyfødte, spædbørn og børn, der vejer op til 40 kg*

Dette lægemiddel kan anvendes til børn.

En af forskellene mellem små børn og voksne er et relativt stort volumen cerebrospinalvæske hos spædbørn og nyfødte, hvilket kræver en relativ større dosis/kg for at fremkalde samme grad af blokade sammenlignet med voksne.

Anlæggelse af lokalanæstesi hos børn skal udføres af kvalificerede læger, som er specialiserede i denne befolkningsgruppe og i teknikken.

Doserne i tabellen skal betragtes som vejledende til brug hos pædiatriske patienter. Der forekommer individuelle variationer. Standardlærebøger skal konsulteres for faktorer, der påvirker specifik blokadeteknik og for individuelle patientbehov. Der ska anvendes den laveste nødvendige dosis til opnåelse af tilstrækkelig analgesi.

## Tabel 2 Dosisanbefalinger hos nyfødte, spædbørn og børn

|  |  |
| --- | --- |
| **Legemsvægt (kg)** | **Dosis (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 |

**Administration**

Kun til intratekal anvendelse. **Må ikke injiceres intravaskulært.**

Det anbefalede injektionssted er under L3.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for lokalanalgetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Der skal tages højde for de generelle kontraindikationer for intratekal anæstesi:

* Akut, aktiv sygdom i centralnervesystemet, såsom meningitis, tumorer, poliomyelitis, intrakraniel blødning.
* Pyogen infektion i huden eller omkring lumbalpunkturstedet.
* Spinalstenose og aktiv sygdom (f.eks. spondylitis, tumor, tuberkulose) eller nyligt traume (f.eks. fraktur på columna vertebralis).
* Septikæmi.
* Perniciøs anæmi med subakut kombineret degeneration af rygmarven.
* Kardiogent eller hypovolæmisk shock.
* Koagulationsforstyrrelser eller igangværende antikoagulationsbehandling.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Intratekal anæstesi må kun udføres af klinikere med den nødvendige viden og erfaring.

Regional- eller lokal anæstesi skal altid udføres i et passende udstyret og bemandet rum. Genoplivningsudstyr og lægemidler bør findes umiddelbart tilgængelige, og anæstesilægen skal forblive konstant tilgængelig.

Det skal bemærkes, at spinal anæstesi nogle gange kan forårsage kraftig blokade med lammelse af interkostale muskler og mellemgulv, især hos gravide kvinder.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med AV-blok II eller III, da lokalanalgetika kan reducere myokardiets ledningsevne.

Patienter i dårlig almentilstand på grund af alder eller andre kompromitterende faktorer, såsom fremskreden lever- eller nyreinsufficiens, kræver særlig opmærksomhed.

Patienter, der er i behandling med klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron), skal holdes under tæt overvågning, og ekg-monitorering skal overvejes, idet virkningerne på hjertet kan være additive.

Intratekal anæstesi kan forårsage hypotension og bradykardi. Risikoen for sådanne virkninger kan reduceres, for eksempel ved at injicere en vasopressor. Hypotension skal straks behandles intravenøst med et sympatomimetikum, gentaget efter behov. Der skal især udvises forsigtighed hos patienter med preload-afhængige hjertelæsioner (dvs. aortastenose).

Bupivacain kan som andet lokalanæstetika medføre akutte toksiske virkninger på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system ved brug, der medfører høje blodkoncentrationer. Dette gælder især efter utilsigtet intravaskulær administration eller injektion i højvaskulære områder.

Der er rapporteret om ventrikulære arytmier, ventrikelflimmer, pludseligt kardiovaskulært kollaps og dødsfald i forbindelse med høje systemiske koncentrationer af bupivacain. Der forventes ikke høje systemiske koncentrationer med de doser, der normalt anvendes til intratekal anæstesi.

En sjælden, men alvorlig bivirkning i forbindelse med spinalanæstesi er omfattende eller total spinalblokade, som resulterer i kardiovaskulær depression og respirationsdepression. Den kardiovaskulære depression skyldes omfattende sympatisk blokade, som kan resultere i hypotension og bradykardi eller endog hjertesvigt.

Respirationsdepression kan skyldes blokade af innervationen af respirationsmusklerne, herunder diaphragma.

Der er en øget risiko for høj eller total spinalblokade med deraf følgende kardiovaskulær depression og respirationsdepression hos ældre og hos patienter i den sene graviditet. Dosis bør derfor reduceres hos sådanne patienter.

I sjældne tilfælde kan spinalanæstesi forårsage neurologisk skade med paræstesi, anæstesi, motorisk svaghed og paralyse til følge. Disse skader er undertiden permanente. Neurologiske sygdomme, såsom multipel sklerose, hemiplegi, paraplegi og neuromuskulære skader, formodes ikke at blive påvirket negativt af intratekal anæstesi, men der skal udvises forsigtighed. Benefit/risk-forholdet skal vurderes, før behandlingen indledes.

Der skal udvises forsigtighed og gennemføres en nøje vurdering før lokalanæstesi i følgende tilfælde, afhængigt af klinikerens evaluering og evne til at håndtere potentielle komplikationer:

* Patienter med kroniske rygsmerter: Det anbefales at gennemføre en nøje vurdering før lokalanæstesi med henblik på at klarlægge potentielle kontraindikationer for brug af lokalanæstesi (dvs. spinalstenose).
* Patienter med præeksisterende hovedpine: Det anbefales at gennemføre en nøje vurdering med henblik på at klarlægge potentielle kontraindikationer for brug af lokalanæstesi (dvs. øget intrakranielt tryk).
* Patienter med hypotension: Eftersom bupivacain kan forværre hypotension, er det nødvendigt med tæt monitorering og hensigtsmæssig behandling, og andre anæstesimuligheder kan overvejes hos patienter med væsentlig præeksisterende hypotension. Bupivacain må ikke anvendes i tilfælde af svær hypotension som følge af kardiogent eller hypovolæmisk shock (se pkt. 4.3).
* Persisterende paræstesi: Før der anvendes spinalanæstesi, skal sundhedspersoner vurdere patientens overordnede neurologiske status, og alternative metoder skal overvejes, hvis der er persisterende paræstesi.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige “natriumfrit”.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bupivacain skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der får andre lokalanæstetika eller lægemidler, der er strukturelt beslægtet med anæstetika af amidtypen, såsom klasse IB-antiarytmika, eftersom de toksiske virkninger er additive.

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med lokalanæstetika og klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron), og forsigtighed tilrådes. (Se også pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Bupivacain krydser placenta. Selvom koncentrationen af bupivacain er lavere i navlestrengen end i moderens serum, er de frie koncentrationer af bupivacain de samme.

Det kan med rimelighed antages, at et stort antal gravide kvinder og kvinder i den fertile alder har fået bupivacain.

Der er til dato ikke rapporteret om specifikke forstyrrelser i reproduktionsprocessen; der er eksempelvis ingen øget forekomst af misdannelser (se også pkt. 5.3).

Bemærk dog, at dosis skal reduceres med 20-30 % hos patienter i den sene graviditet på grund af risikoen for neonatal respirationsdepression, hypotension og bradykardi. (Se også pkt. 4.4).

Bupivacain kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.

Amning

Bupivacain udskilles i modermælken i små mængder, men absorberes i ringe grad oralt, og der forventes derfor ingen bivirkninger hos ammede spædbørn. Det er derfor muligt at amme efter anæstesi med bupivacain.

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker eller dyr om bupivacains indvirkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Udover den direkte anæstetiske virkning kan anæstetika have en meget mild virkning på mentalfunktionen og koordinationsevnen, også hos patienter uden åbenlys CNS-toksicitet, og dette kan midlertidigt nedsætte patientens bevægelsesevne og agtpågivenhed.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Det er svært at skelne mellem egentlige bivirkninger af lægemidlet og fysiologiske virkninger af nerveblokaden (f.eks. blodtryksfald, bradykardi, midlertidig urinretention), hændelser forårsaget direkte (f.eks. spinalt hæmatom) eller indirekte (f.eks. meningitis, epidural abscess) af nålepunktur og hændelser relateret til cerebrospinal lækage (f.eks. postdural punkturhovedpine).

Se oplysninger om symptomer og behandling af akut systemisk toksicitet i pkt. 4.9 Overdosering.

**Tabel 3 Skema over bivirkninger**

| **System- organklasse** | **Meget almindelig** ≥ 1/10 | **Almindelig** ≥ 1/100 til < 1/10 | **Ikke almindelig**  ≥ 1/1.000 til < 1/100 | **Sjælden**  ≥ 1/10.000 til < 1/1.000 | **Meget sjælden**  < 1/10.000 | **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhånden værende data) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Immun-systemet |  |  |  | Allergiske reaktioner, anafylaktisk shock |  |  |
| Nerve-systemet |  | Postdural punktur-hovedpine | Paræstesi, parese, dysæstesi | Total spinal-blokade (utilsigtet), paraplegi, paralyse, neuropati, arachnoiditis |  |  |
| Hjerte | Bradykardi |  |  | Hjertestop |  |  |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension |  |  |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  | Respirations-depression |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Opkastning |  |  |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Muskel-svaghed, rygsmerter |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Urin-retention, urin-inkontinens |  |  |  |  |

Pædiatrisk population

Bivirkningerne hos børn er de samme som hos voksne, men hos børn kan det være svært at opdage de tidlige tegn på toksicitet af lokalanæstetikummet i tilfælde, hvor blokaden gives under sedation eller generel anæstesi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Akut systemisk toksicitet

Bupivacain kan forårsage akutte toksiske virkninger af centralnervøs og kardiovaskulær natur, hvis det gives i høje doser, især ved intravaskulær administration. Hvis lægemidlet anvendes som anbefalet, er det usandsynligt, at det vil medføre blodniveauer, der er høje nok til at forårsage systemisk toksicitet. Hvis der samtidig administreres andre lokalanæstetika, kan det imidlertid medføre systemiske toksiske reaktioner, idet de toksiske virkninger er additive. Systemiske bivirkninger er kendetegnet ved følelsesløshed i tungen, omtumlethed, svimmelhed og tremor, efterfulgt af krampeanfald og kardiovaskulære forstyrrelser.

Behandling af akut systemisk toksicitet

I tilfælde af tegn på akut systemisk toksicitet eller total spinalblokade skal injektionen af lokalanæstetikummet stoppes med det samme.

CNS-symptomer (krampeanfald, CNS-depression) skal omgående behandles med passende luftvejs-/respirationsstøtte og administration af antikonvulsiva (barbiturater eller benzodiazepiner).

I tilfælde af kredsløbsstop skal der straks iværksættes hjertelungeredning. Optimal iltning, ventilation og kredsløbsstøtte samt behandling af metabolisk acidose er af afgørende betydning. I tilfælde af hjertestop kan det kræve længerevarende genoplivningstiltag at opnå et positivt udfald, og der skal gives passende behandling i henhold til retningslinjerne/protokollerne for avanceret genoplivning. Det skal overvejes at administrere intravenøs 20 % lipidemulsion umiddelbart efter luftvejssikring.

I tilfælde af kardiovaskulær depression (hypotension, bradykardi) skal det overvejes at give relevant behandling med intravenøse væsker, en vasopressor og/eller inotrope midler. Børn skal have doser, der passer til deres alder og vægt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lokalanæstetika, ATC-kode: N01BB01.

Dette lægemiddel indeholder hupivacain, som er et langtidsvirkende lokalanæstetikum af amidtypen. Bupivacain fremkalder reversibel blokade af impulsledningen i nerverne ved at hæmme transporten af natriumioner igennem nervemembranen. Lignende virkninger kan også ses på eksitatoriske membraner i hjernen og hjertemusklen.

Dette lægemiddel er beregnet til hyperbar spinalanæstesi. Injektionsvæskens relative densitet er 1,026 ved 20 ºC (svarende til 1,021 ved 37 ºC), og den initiale spredning i subaraknoidalrummet påvirkes i høj grad af tyngdekraften.

Ved spinal administration bliver der givet en lille dosis, som medfører en relativt lav koncentration og kort varighed.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Bupivacain har en høj lipidopløselighed. Olie/vand-fordelingskoefficienten er 27,5.

Bupivacain udviser komplet og bifasisk absorption fra subaraknoidalrummet med halveringstider for begge faser på cirka 50 og 400 minutter med store variationer. Den langsomme absorption er den hastighedsbestemmende faktor i eliminationen af bupivacain, hvilket forklarer, hvorfor den tilsyneladende halveringstid er længere end efter intravenøs injektion.

Absorptionen fra subaraknoidalrummet er relativt langsom, hvilket i kombination med den lave dosis, der er nødvendig til spinalanæstesi, resulterer i en relativt lav maksimumkoncentration i plasma (cirka 0,4 mg/l pr. 100 mg indgivet ved injektion).

Efter intravenøs administration er den totale plasmaclearance cirka 0,58 l/min, fordelingsvoluminet ved steady state er cirka 73 l, eliminationshalveringstiden er cirka 2,7 timer, og den hepatiske ekstraktionsratio er cirka 0,40. Bupivacain metaboliseres næsten fuldstændigt i leveren, hovedsageligt via cytochrom P450 3A4-medieret aromatisk hydroxylering til 4-hydroxybupivacain og N-dealkylering til PPX. Dermed er clearance afhængig af den hepatiske blodgennemstrømning og metabolismeenzymets aktivitet.

Bupivacain krydser placenta, og koncentrationen af ubundet bupivacain er den samme hos moder og foster. Den totale plasmakoncentration er dog lavere hos fosteret på grund af en lavere proteinbindingsgrad.

Farmakokinetikken er den samme hos børn og voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og akut og subkronisk toksicitet viser non-kliniske data ingen specielle risici udover dem, der allerede er nævnt andetsteds i dette dokument.

Bupivacains mutagene og karcinogene potentiale er ikke klarlagt.

Bupivacain krydser placenta. I reproduktionstoksicitetsstudier blev der set nedsat overlevelse hos afkommet hos rotter og embryoletalitet hos kaniner ved bupivacaindoser, der var flere gange højere end den anbefalede daglige maksimumdosis hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glucosemonohydrat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter anbrud

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter anbrud.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Glasampul fyldt med 4 ml.

Hver ampul er pakket individuelt i en forseglet blisterpakning med aftrækkeligt lukke. Ampullens yderside er steril.

Pakningsstørrelser: Æske med 5 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brugsanvisning

Produktet skal gennemses for partikler og misfarvning før administration. Anvend kun opløsningen, hvis den er klar, farveløs og uden partikler og bundfald.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire Aguettant

1 rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70746

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-