

 11. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hevicain Spinal Tung, injektionsvæske, opløsning**

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

31057

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hevicain Spinal Tung

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 5 mg bupivacainhydrochlorid.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på

Natrium og glucose monohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hevicain Spinal Tung 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning er indiceret til voksne og børn

i alle aldre.

Spinal analgesi.

Intratekal (subaraknoidal, spinal) anæstesi ved kirurgiske og obstetriske indgreb, for eksempel urologisk kirurgi og kirurgi i nedre ekstremiteter (herunder hoftekirurgi) og abdomenkirurgi (inklusive kejsersnit), som varer 1,5-3 timer.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne og børn over 12 år

Doseringer i tabellen bør betragtes som retningslinjer for voksne og doseringen bør justeres til den enkelte patient. Værdierne viser de forventede, gennemsnitlige dosisintervaller. Standardlærebøger bør konsulteres vedrørende de faktorer, der indvirker specifikt på blokadeteknik og de individuelle patientkrav.

Klinikerens erfaring og kendskab til patientens fysiske tilstand er vigtig ved beregning af den nødvendige dosis. Den laveste mulige dosis, som medfører tillstrækkelig anæstesi, bør anvendes. Der forekommer individuelle variationer i anslagstid og virkningsvarighed og omfanget af anæstesispredningen kan være svær at forudsige, men vil være påvirket af det anvendte volumen af præparatet, specielt ved den isobare opløsning.

Dosis bør reduceres hos ældre og til patienter i de sene stadier af graviditeten (se pkt. 4.4).

|  |
| --- |
| **Anbefalet dosering til voksne** |
| **Indikation** | **Dosis** | **Anslagstid** | **Virkningsvarighed** |
|  | **ml** | **mg** | **min** | **timer (ca.)** |
| Urologisk kirurgi | 1,5-3 ml | 7,5-15 mg | 5-8 min | 1,5-3 timer |
| Kirurgi i nedre ekstremiteter, inklusive hofteoperation | 2-4 ml | 10-20 mg | 5-8 min | 1,5-3 timer |
| Abdomen (inklusive kejsersnit) | 2-4 ml | 10-20 mg | 5-8 min | 1,5-3 timer |

Pædiatrisk population

*Nyfødte, spædbørn og børn op til 40 kg*

Hevicain Spinal Tung Spinal Tung 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 anses som vejledende til brug til 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.

|  |
| --- |
| **Anbefalet dosering til nyfødte, spædbørn og børn** |
| **Legemsvægt (kg)** | **Dosis (mg/kg)** |
| < 5 | 0,40-0,50 mg/kg |
| 5 til 15 | 0,30-0,40 mg/kg |
| 15 til 40 | 0,25-0,30 mg/kg |

**Administration**

Kun til intratratekal anvendelse.

Spinal injektion.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for bupivacainhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1. Overfølsomhed over for lokalanalgetika af amidtypen.
* Regionalt intravenøs analgesi (Biers blok), da utilsigtet lækage af bupivacin til kredsløbet kan fremkalde akut systemisk toksicitet.

Generelle kontraindikationer ved intratekal anæstesi omfatter:

* Akut aktiv sygdom i centralnervesystemet som meningitis, tumorer, poliomyelitis, intrakraniel blødning, forhøjet eller mistanke om forhøjet intretkranielt tryk.
* Spinalstenose og aktiv sygdom (fx spondylitis, tuberkulose, tumor) eller nyere traume (fx fraktur) på columna vertebralis.
* Septikæmi
* Perniciøs anæmi med subakut kombineret degeneration af medulla spinalis.
* Pyogen infektion i huden i eller i nærheden af injektionsstedet.
* Kardiogent eller hypovolæmisk shok og hjerteinsufficiens.
* Koagulationsforstyrrelser eller igangværende antikoagulationsbehandling.
* Specifik kardiovasulær sygdom af myokardial, iskæmisk eller valvulær oprindelse, hvis det indgreb, som skal udføres, kræver sensorisk spredning af anæstesi så langt som til T6.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Intrateckal anæstesi bør kun udføres af kliniker med den nødvendige viden og erfaring.

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

Intravenøs adgang, fx en i.v.-infusion, skal være på plads, før den intratekale anæstesi påbegyndes. Klinikeren skal træffe de nødvendige forholdsregler for at undgå intravaskulær injektion og være tilstrækkeligt uddannet og fortrolig med diagnosticering og behandling af bivirkninger, systemisk toksicitet og andre komplikationer (se pkt. 4.8 og 4.9).

Spinale injektioner bør kun foretages, efter subarachnoidalalrummet er klart identificeret ved lumbalpunktur.

Bupivacaine kan ved høje plasmakoncentrationer, som alle lokalanalgetika, forårsage akut toksicitet på centralnerve- og hjertekarsystemer. Dette er især tilfældet efter utilsigtet intravaskulær indgift eller ved injektion i områder med høj vaskularitet.

Ventrikulær arytmi, ventrikulær fibrillation, pludseligt kredsløkollaps og død er blevet rapporteret i forbindelse med høje systemiske koncentrationer af bupivacain. Høje systemiske koncentrationer forventes dog ikke ved med de doser, der normalt anvendes til intratekal anæstesi.

Hvis regional analgesi findes indiceret til patienter med angina pectoris eller tidligere myokardieinfarkt, foretrækkes ofte epiduralanalgesi, hvor svær hypotension lettere kan imødegås på grund af den længere anslagstid. Alternativt kan spinalanalgesi gives via et subarachnoidalt kateter, som muliggør gradvis opbygning af analgesi.

Selvom regional analgesi oftest er den optimale anæstesimetode, vil nogle patienter kræve særlig opmærksomhed for at minimere risikoen for alvorlige bivirkninger:

* Ældre patienter i dårlig almentilstand. Acidose eller hypoxi hos patienter øger risikoen for og alvorligheden af toksiske reaktioner i det centralnervesystemet eller det kardiovaskulære system.
* Patienter i det sene stadie af graviditeten.
* Patienter med delvis eller fuldstændigt AV-blok, da lokalanalgetika kan undertrykke myokardiets ledningsevne.
* Patienter med fremskreden leversygdom eller stærkt nedsat nyrefunktion.
* Patienter med hypovolæmi kan udvikle pludselig og alvorlig hypotension under intratekal anestesi, uanset hvilket lokaleanæstesikum der anvendes. Den hypotension som sædvanligvis ses efter intratekal anæstesi hos voksne, er ikke almindelig hos børn under 8 år.
* Patienter behandlet med anti-arytmikq klasse III (amiodaron) bør følges tæt, og EKG-monitorering bør overvejes, da hjertepåvirkninger kan være additiv (se pkt. 4.5).

Sjælden, men alvorlig bivirkning som følge af spinalanæstesi er kraftig eller total spinal blokade med kardiosvaskulær og respiratorisk depression til følge. Den kardiovaskulære depression forårsages af omfattende systemisk blokade, der kan medføre dyb hypotension og bradykardi, eller endog hjertestop. Respiratorisk depression kan skyldes blokade af åndedrætsmusklernes innervation, inklusive diafragma.

Der er en øget risiko for kraftig eller total spinal blokade hos ældre og hos patienter i de sene stadier af graviditeten. Dosis til disse patienter bør derfor reduceres.

Spinalanæstesi kan medfø hypotension eller bradykardi. Risikoen kan reduceres ved injektion af krystalloid eller kolloid opløsning eller en vasopressor.

Hypotension er almindelig hos patienter med hypovolæmi på grund af blødning eller dehydrering, og hos patienter med aorto-cava okklusion på grund af abdominale neoplasmer eller stor uterus i det sene stadie af graviditeten. Hypotension tolereres dårligt af patienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom.

I sjældne tilfælde kan spinal anæstesi forårsage neurologiske skader med paræstesi, anæstesi, motoriske svækkelse og lammelse til følge. Til tider vil disse skader være permanente.

Neurologiske lidelser, som multipel sklerose, hemiplegi, paraplegi og neuromuskulære lidelser antages ikke at påvirkes negativt af intraintratekal anæstesi , men kræver dog forsigtighed. Før behandling iværksættes, bør det vurderes, om fordelene opvejer de mulige risici for patienten.

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

Bupivacain bør anvendes med forsigtighed til patienter, der er i behandling med andre lokalanalgetika eller stoffer, som er strukturelt beslægtede med lokalanalgetika af amidtypen, fx visse antiarytmika klasse IB (fx lidocain), da de toksiske virkninger er additive.

Specifikke interaktionsstudier med bupivacain og antiarytmika klasse III (fx amiodaron), er ikke udført men forsigtighed anbefales (se pkt. 4.4).

Cimetidin formindsker clearance af bupivacain med øget risiko for toksicitet af bupivacain som en mulig konsekvens.

Samtidig brug af bupivacain og verapamil kan forårsage hjerteblok.

Samtidig brug af bupivacain og propofol kan resultere i øget hypnotisk effekt af propofol.

Samtidig brug af bupivacain og ACE-hæmmere kan resultere i bradykardi og hypotension, med bevidsthedssvækkelse til følge.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Kan anvendes. Et stort antal kvinder i den fødedygtige alder, antages at være blevet behandlet med bupivacain. Det bør bemærkes, at dosis bør reduceres med 20-30 % i de sene stadier af graviditeten. på grund af risiko for neonatal respirationsdepression, hypotension og bradykardi (se pkt. 4.4).

Bupivacaine passerer placenta. Selvom bupivacainkoncentrationerne i navlestrenggsblodet er lavere end moderens serumkoncentrationer, vil de frie bupivacainkoncentrationer være de samme.

Amning

Hevicain Spinal Tung kan anvendes i ammeperioden.

Bupivacain udskilles i modermælk, det absorberes imidlertid i så ringe grad, at de opnåede koncentrationer i modermælken ikke frembyder risiko for det ammede barn ved terapeutiske doser.

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

Ikke mærkning.

Foruden den direkte anæstetiske virkning kan lokalanæstetika have en beskeden indvirkning på de mentale funktioner och koordination, selv uden åbenlys CNS-toksicitet, og kan midlertidigt påvirke motorik och årvågenhed.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningsprofilen for Hevicain Spinal Tung ligner profilen for andre intratekalt administrerede, langtidsvirkende lokalanæstetika. Bivirkninger forårsaget af selve lægemidlet er vanskelige at adskille fra de fysiologiske virkninger af nerveblokaden (fx hypotension, bradykardi og midlertidig urinretention), reaktioner forårsaget direkte af injektionen (fx spinalt hematoma) eller indirekte (fx meningitis, epidural absces) af nålepunkturet eller reaktioner knyttet med cerebrospinal lækage (fx post-dural punktur-hovedpine).

Hyppigheden af utilsigtede hændelser rangeres som følger:

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **System organ klasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Immunsystemet | Sjælden | Allergiske reaktioner, anafylaktisk |
| Nervesystemet | Almindelig | Postduralpunktur-hovedpine |
|  | Ikke almindelig | Paraæstesi, parese, dysæstesi |
|  | Sjælden | Utilsigtet total spinalblok, paraplegi, paralyse, neuropati, arachnoiditis |
| Hjerte | Meget almindelig | Bradykardi |
|  | Sjælden | Hjertestop |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden | Respiratotionsdepression |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme |
|  | Almindelig | Opkast |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Urinretention, urininkontinens |
| Knogler, led, muskler och bindevæv | Ikke almindelig | Muskelsvaghed, rygsmerter |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hypotension |

Pædiatrisk population

Bivirkningerne hos børn er magen til dem, der opleves som voksne, men hos børn kan det være svært at påvise tidlige tegn på lokalanæstesisk toksicitet i tilfælde, hvor blokaden gives under bedøvelse 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**

Symptomer på overdosering er: Hypotension. Bradykardi. Arytmier. CNS-påvirkning.

Akut systemisk toksicitet

I terapeutiske doser er det usandsynligt, at Hevicain Spinal Tung medfører så høje koncentrationer i blodet, at det resulterer er systemisk toksicitet. Hvis andre lokalanæstetika indgives samtidigt, kan det dog medføre systemiske toksiske reaktioner, da de toksiske virkninger er additive.

Behandling

Hvis der forekommer tegn på akut systemisk toksicitet eller total spinal blokade, skal injektion af lokalanæstetikum afbrydes øjeblikkeligt. Behandling bør gives til at sikre adekvat ventilation, ilttilførsel og kredsløb.

Oxygen gives altid. Intubation og kontrolleret respiration om nødvendigt.

Hvis det opstår kredsløbssvigt, bør det omgående igangsættes kardiopulmonær genoplivning.

Fx gives dobutamin i.v.og eventuelt noradrenalin i.v. (initialt 0,05 microgram/kg/min, øges efter behov med 0,05 microgram/kg/min hver 10. minut, i sværere tilfælde under hæmodynamisk monitorering). Optimal ilttilførsel, ventilering, kredsløbsstabilisering og behandling af acidose er af vital betydning.

Hvis der opstår kardiovaskulær depression (hypotension, bradykardi), bør det gives en vasopressor (helst med inotrop effekt). Som fx ephedrin 5-10 mg i.v. og om nødvendigt skal denne dosis gentages efter 2-3 minutter. Det kan desuden være nødvendigt at tilføre væske intravenøst. Ephedrindosis til børn skal tilpasses alder og vægt.

Hvis der optræder kramper forårsaget af systemisk toksicitet, er formålet med behandlingen at opretholde ilttilforsyningen, standse kramperne og lette cirkulation. Der skal gives ilt, og ventilation understøttes om nødvendigt (maske og ballon eller trakeal intubering). Hvis krampeanfaldet ikke stopper spontant i løbet af 15-20 sekunder, bør der intravenøst gives et antikonvulsivum. Thiopentalnatrium 1-3 mg/kg intravenøst vil hurtigt standse kramperne. Alternativt diazepam 0,1 mg/kg intravenøst, selv om dets virkning vil være langsom. Længevarende krampeanfald kan bringe patientens vejrtrækning og iltforsyning i fare. I så fald vil injektion af muskelrelaksantium (fx suxamethonium 1 mg/kg) hurtigt standse kramperne, så vejrtrækning og ilttilførsel kan kontrolleres. Endotrakeal intubering skal overvejes i disse tilfælde.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lokalanæstetika, ATC-kode: N01BB01.

Virkningsmekanisme

Hevicain Spinal Tung indeholder bupivacain, som er et lokalanalgetikum af amid-typen. Bupivacain blokerer impulsledning langs nervefibrene ved at hindre transport af natriumioner gennem nervemembranen.

Farmakodynamiske virkninger

Hevicain Spinal Tung er hyperbar og beregnet til spinal anæstesi, og dets initiale spredning i subarachnoidalrummet er påvirket af tyngdekraften. Ved spinal administration gives en lille dosis der resulterer i relativ lav koncentration og kort varighed. Bupivacain injektionsvæske, opløsning uden glucose giver et mindre forudsigeligt anæstesiniveau, men med længere varighed end Hevicain Spinal Tung med glucose.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Bupivacaine har en pKa på 8,2 og fordelingskoefficient på 346 (25 °C n-octanol/phos­phatbuffer pH 7, 4). Metabolitterne har mindre farmakologisk aktivitet end bupivacain.

Bupivacain udviser komplet og bifasisk absorption fra subarachnoidalrummet med halveringstider i de to faser af størrelsesordenen ca 50 og 408 minutter. Den langsomme absorptionsfase er den hastighedsbestemmende faktor i eliminationen af bupivacain, hvilket forklarer, hvorfor den tilsyneladende terminale halveringstid er længere efter subarachnoidal indgift end efter intravenøs injektion. På grund af den lave dosis, som kræves ved intratekal anæstesi, er plasmakoncentrationen af bupivacain efter intratekal blokade lav, sammenlignet med koncentrationen ved andre regionalanæstetiske procedurer. Generelt gælder, at stigningen i plasmakoncentrationen er ca. 0,4 mg/l for hver 100 mg injiceret. Det betyder, at en dosis på 20 mg vil give en plasmakoncentration på ca. 0,1 mg/l.

Distribution

Bupivacain har en total plasmaclearance på 0,58 l/minut efter intravenøs administration, et fordelingsvolumen ved steady state på ca. 73 l, en terminal halveringstid på 2,7 timer og hepatisk ekstraktionsratio på 0,38. Det er hovedsageligt bundet til alfa-1-glycoprotein i syreform i plasma, med en proteinbinding på 96 %. Clearance af bupivacain skyldes næsten udelukkende metabolisering i leveren og påvirkes af ændringer i enzymaktivitet og blodgennemstrømningen i leveren.

Bupivacain passerer let placenta, og ligevægt med den ubundne koncentration etableres hurtigt. Plasmaproteinbinding er mindre hos fosteret end hos moderen, hvilket medfører lavere total plasmaconcentration hos fosteret

Biotransformation

Bupivacain metaboliseres i vidt omfang i leveren, hovedsageligt via aromatisk hydroxylering til 4-hydroxy-bupivacain og N-dealkylering til pipecolylxylidin (PPX), begge medieret af cytochrom P450A4.

Eliminering

Ca. 1 % af bupivacain udskilles uomdannet i urinen i løbet af 24 timer og ca. 5 % som PPX. Plasmaconcentrationer af PPX og 4-hydroxy-bupivacain under og efter kontinuerlig indgift af bupivacain er lav, sammenlignet med moderstoffet.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken hos børn er magen til voksnes.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen specielle risici for mennesker, vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale, reproduktions-og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glucosemonohydrat

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Efter åbning af ampullen: Opløsningen skal anvendes umiddelbart.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Glasampul i blister.

Pakningsstørrelser: 5×4 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt med hensyn til partikler og misfarvning før administration, så længe opløsningen og dens beholdere gør det muligt. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet, uklar eller indeholder partikler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EQL Pharma AB
Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60681

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. august 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. april 2025