

 29. oktober 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pankaine Spinal tung, injektionsvæske, opløsning**

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

 31090

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Pankaine Spinal tung

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 5 mg bupivacainhydrochlorid, vandfri (20 mg/4 ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar og farveløs injektionsvæske, opløsning.

pH 4,0 til 6,0

Osmolalitet: 480 mOsmol/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pankaine Spinal tung er indiceret hos voksne og børn i alle aldre til intratekal spinalanæstesi

* i forbindelse med urologisk kirurgi eller kirurgi i nedre ekstremiteter, herunder hofteoperationer, der varer 1,5 til 3 timer,
* i forbindelse med nedre abdominal kirurgi (herunder kejsersnit), der varer 1,5 til 3 timer.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Det er vigtigt, at klinikeren gør brug af sin erfaring og viden om patientens fysiske tilstand i forbindelse med beregning af den nødvendige dosis. Der bør anvendes den laveste dosis, hvormed der kan opnås tilstrækkelig anæstesi. Der er individuelle variationer i anslagstiden og varigheden af anæstesi, og det kan være svært at forudsige omfanget af anæstesispredningen. Det afhænger blandt andet af den anvendte volumen af lægemidlet, især med den isobare (rene) opløsning.

*Voksne og børn over 12 år*

De anbefalede doser nedenfor bør betragtes som vejledende for brug hos en gennemsnitlig voksen.

Dosis bør reduceres hos ældre og hos patienter i den sene graviditet (se pkt. 4.4).

**Anbefalet dosering**

**Indikation:** Indgreb i nedre ekstremiteter, herunder hofteoperation

**Dosis:** 2-4 ml (10–20 mg)

**Anslagstid:** 5-8 min.

**Varighed:** 1,5-3 timer

**Indikation:** Kirurgi i nedre abdomen (inklusive kejsersnit)

**Dosis:** 2-4 ml (10–20 mg)

**Anslagstid:** 5-8 min.

**Varighed:** (1,5-3 timer)

**Indikation:** Urologisk kirurgi

**Dosis:** 1,5-3,0 ml (7,5-15 mg)

**Anslagstid:** 5-8 min.

**Varighed:** 2-3 timer

Der er ingen erfaring med administration af doser over 4 ml/20 mg Pankaine Spinal tung (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

En af forskellene mellem små børn og voksne er et relativt højt CSF-volumen hos spædbørn og nyfødte, og det er derfor nødvendigt med en relativt højere dosis/kg for at opnå samme grad af blokade som hos voksne. Små børn har mindre myelin omkring nerverne, hvilket letter diffusionen og dermed resulterer i hurtigere anæstetisk virkning.

Pædiatriske regionalanæstetiske procedurer bør udføres af kvalificerede klinikere med erfaring i denne population og teknikkerne.

Doserne i tabellen bør betragtes som vejledende for brug hos pædiatriske patienter. Der er individuelle variationer. Standardlærebøger bør konsulteres vedrørende faktorer, der påvirker specifikke blokadeteknikker, og individuelle patientbehov. Der bør anvendes den laveste dosis, hvormed der kan opnås tilstrækkelig anæstesi.

**Anbefalet dosering hos nyfødte, spædbørn og børn, der vejer op til 40 kg**

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

Administration

Kun til intratekal anvendelse

Den anæstesispredning, der opnås med Pankaine Spinal tung, afhænger af flere faktorer, herunder volumen af opløsning og patientens stilling under og efter injektionen.

Ved injektion i interverterbralrum L3-L4 mens patienten sidder op, spredes 3 ml Pankaine Spinal tung til spinalsegment T7-T10. Hvis injektionen indgives, mens patienten er i horisontalt leje og derefter vendes til rygleje, spredes blokaden til spinalsegment T4-T7. Det er vigtigt at være opmærksom på, at graden af spinalanæstesi, der opnås hos en given patient, kan være uforudsigelig.

Det anbefalede injektionssted er under L3.

Hvis anæstesien synes at være utilstrækkelig, kan fordelingen af det lokalanæstetiske middel i subaraknoidalrummet eventuelt forbedres ved at ændre patientens position inden for 20 minutter efter injektionen, f.eks. Trendelenburgs leje eller højre/venstre vending.

Hvis anæstesien mislykkes, kan der gøres et nyt forsøg ved at indgive en mindre volumen af lægemidlet på et andet rygmarvsniveau.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Der bør tages højde for generelle kontraindikationer for intratekal anæstesi:

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bupivacain bør ikke indgives i områder med inflammation eller infektion.

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

Regionalanæstetiske procedurer bør altid udføres i et rum med passende udstyr og bemanding. Der skal være umiddelbar adgang til udstyr og lægemidler til genoplivning, og narkoselægen skal hele tiden være til stede.

Der bør anlægges en i.v. adgang. f.eks. venflon, inden opstart af intratekal anæstesi.

Den ansvarlige kliniker skal tage de nødvendige forholdsregler for at undgå intravaskulær injektion og skal være uddannet i og fortrolig med diagnosticering og behandling af bivirkninger, systemisk toksicitet og andre komplikationer. I tilfælde af tegn på akut systemisk toksicitet eller total spinalblokade bør injektionen af lokalanæstetikummet stoppes med det samme (se pkt. 4.8 og 4.9).

Patienter med dårlig almentilstand på grund af alder eller andre kompromitterende faktorer, såsom delvist eller komplet hjerteblok eller fremskreden lever- eller nyreinsufficiens, kræver særlig opmærksomhed, selvom regionalanæstesi kan være det optimale valg i forbindelse med kirurgi hos sådanne patienter.

Patienter, der er i behandling med klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron), bør holdes under tæt overvågning, og ekg-monitorering bør overvejes, idet virkningerne på hjertet kan være additive (se pkt. 4.5).

Som det er tilfældet med alle anæstetika, kan bupivacain forårsage akutte toksiske virkninger på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system, hvis det anvendes til lokalanæstetiske procedurer, der resulterer i høje blodkoncentrationer af lægemidlet.

Dette gælder især efter utilsigtet intravaskulær administration eller injektion i højvaskulære områder.

Der er rapporteret om ventrikulære arytmier, ventrikelflimmer, pludseligt kardiovaskulært kollaps og død i forbindelse med høje systemiske koncentrationer af bupivacain. Hjertestop kan kræve længerevarende genoplivningstiltag for at opnå et positivt udfald. Der forventes ikke høje systemiske koncentrationer med de doser, der normalt anvendes til intratekal anæstesi.

En ikke almindelig, men farlig bivirkning i forbindelse med spinalanæstesi er markant eller total spinalblokade, som resulterer i kardiovaskulær hæmning og respirationsdepression.

Den kardiovaskulære hæmning skyldes sympatisk blokade, som kan resultere i hypotension og bradykardi eller endog hjertestop.

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

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

Neurologisk skade er en sjælden bivirkning ved intratekal anæstesi, som kan forårsage paræstesi, anæstesi, motorisk svaghed og paralyse. Disse bivirkninger er undertiden permanente.

Neurologiske sygdomme, såsom multipel sklerose, hemiplegi, paraplegi og neuromuskulære forstyrrelser, formodes ikke at blive påvirket negativt af intratekal anæstesi, men der bør udvises forsigtighed.

Patienter med hypovolæmi af en hvilken som helst årsag kan udvikle pludselig og svær hypotension under intratekal anæstesi.

Intratekal anæstesi med et hvilket som helst lokalanæstetikum kan forårsage hypotension og bradykardi, som bør foregribes med passende forholdsregler. Der bør anvendes vasopressorer rutinemæssigt, og helst profylaktisk. I henhold til anbefalingerne er alfa-agonister de mest velegnede midler. Der bør desuden anvendes i.v. preload med kolloide væsker eller coload med krystalloide væsker i tillæg til vasopressorer. Svær hypotension kan opstå som følge af hypovolæmi på grund af blødning eller dehydrering eller aorta-caval okklusion hos patienter med massiv ascites, store abdominale tumorer eller stor uterus sidste i graviditeten. Hypotension på grund af hypovolæmi bør behandles med intravenøs væskebehandling i henhold til gældende retningslinjer. Markant hypotension bør undgås hos patienter med kardiel dekompensation eller cerebrovaskulær sygdom.

Intratekal anæstesi kan forårsage interkostal paralyse, og patienter med pleuraekssudat kan opleve respirationsbesvær. Septikæmi kan øge risikoen for dannelse af intraspinale abscesser i den postoperative periode.

Hvis anlæggelse af regionalanalgesi er indiceret hos patienter med angina pectoris eller tidligere myokardieinfarkt, er epiduralanalgesi ofte at foretrække, idet det er lettere at imødegå svær hypotension på grund af den længere anslagstid. Alternativt kan der administreres spinalanalgesi via et subaraknoidalt kateter, som muliggør gradvis opbygning af analgesien.

Inden der iværksættes behandling, skal fordelene og de mulige risici for patienten tages i betragtning.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

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

Bupivacain bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får andre lokalanæstetika eller lægemidler, der er strukturelt beslægtet med anæstetika af amidtypen, såsom lidocain, mexiletin og tocainid, eftersom de toksiske virkninger er additive.

Cimetidin reducerer clearance af bupivacain, hvilket kan nødvendiggøre dosisreduktion.

Samtidig brug af bupivacain og verapamil kan medføre en øget risiko for hjerteblok.

Samtidig brug af bupivacain og propofol kan øge propofols hypnotiske virkning.

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

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med bupivacain og klasse III-antiarytmika, men der bør udvises forsigtighed (se også pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

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. 5.2).

Bemærk dog, at dosis bør 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 krydser placenta. Selvom koncentrationen af bupivacain er lavere i navlestrengen end i moderens serum, er de frie koncentrationer af bupivacain de samme.

Amning

Bupivacain går over i modermælken, men i så små mængder, at det generelt ikke indebærer nogen risiko for barnet ved brug af terapeutiske doser.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om bupivacains indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bupivacain påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Udover den direkte anæstetiske virkning kan anæstetika påvirke mentalfunktionen og koordinationsevnen i meget mild grad, også hos patienter uden åbenlys CNS-toksicitet, og dette kan nedsætte patientens bevægelsesevne og agtpågivenhed.

**4.8 Bivirkninger**

Bupivacain har samme bivirkningsprofil som andre langtidsvirkende intratekale lokalanæstetika.

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. post-durapunktur-hovedpine).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Systemorganklasse* | Meget almindelig (≥1/10) | Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100) | Sjælden (<1/1.000) |
| *Hjerte* | Hypotension, bradykardi |  |  | Hjertestop |
| *Mave-tarm-kanalen* | Kvalme | Opkastning |  |  |
| *Nervesystemet* |  | Post-durapunktur-hovedpine | Paræstesi, parese, dysæstesi | Total spinalblokade (utilsigtet), paraplegi, paralyse, neuropati, arachnoiditis |
| *Nyrer og urinveje* |  | Urinretention, urininkontinens |  |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |  | Muskelsvaghed, rygsmerter |  |
| *Immunsystemet* |  |  |  | Allergiske reaktioner, anafylaktisk shock |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |  |  | Respirationsdepression |

Pædiatrisk population

Bivirkningerne hos børn er de samme som hos voksne; dog kan det hos børn 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering er: Hypotension. Bradykardi. Arytmi. CNS-problemer.

Akut systemisk toksicitet:

Når bupivacain anvendes som anbefalet, er det usandsynligt, at det vil medføre blodkoncentrationer, der er høje nok til at forårsage systemisk toksicitet. Hvis der imidlertid administreres andre lokalanæstetika samtidig, kan det medføre systemiske toksiske reaktioner, idet de toksiske virkninger er additive.

Systemisk toksicitet er sjælden i forbindelse med spinalanæstesi, men kan forekomme efter utilsigtet intravaskulær injektion. Systemiske bivirkninger er kendetegnet ved følelsesløshed i tungen, omtumlethed, svimmelhed og tremor, efterfulgt af kramper og kardiovaskulære forstyrrelser.

Behandling af akut systemisk toksicitet:

Hvis der er tegn på akut systemisk toksicitet eller total spinalblokade, skal injektionen af lokalanæstetikummet straks stoppes, og neurologiske symptomer (kramper, CNS-depression) skal behandles med det samme, og adækvat ventilation skal sikres (frie luftveje, ilt, intubation efter behov og kontrolleret ventilation).

I tilfælde af kredsløbskollaps, skal der straks iværksættes kardiopulmonal genoplivning. Optimal ilttilførsel, ventilation, stabilisering af kredsløbssystemet og behandling af acidose er af vital betydning. Der bør administreres standardlægemidler for hjertestop (f.eks. adrenalin) i henhold til retningslinjerne (ALS). Brug af intravenøs 20 % lipidemulsion bør overvejes. Hjertestop på grund af bupivacain kan være resistent over for elektrisk defibrillering, og genoplivningen skal ihærdigt fortsættes i en længere periode.

I tilfælde af kardiovaskulær hæmning (hypotension, bradykardi), bør der indgives en vasopressor (helst med inotrop virkning), såsom i.v. efedrin 5-10 mg, om nødvendig med gentagelse af samme dosis efter 2-3 minutter. Det kan også være nødvendig at indgive væske intravenøst. Doseringen af efedrin skal justeres hos børn i henhold til højde og vægt.

Hvis der opstår kramper som følge af systemisk toksicitet, er formålet med behandlingen at opretholde iltforsyningen, stoppe kramperne og lette cirkulationen. Der bør gives ilt og ventilationsunderstøttelse (maskeventilation eller trakeal intubation). Hvis krampeanfaldene ikke stopper spontant i løbet af 15-20 sekunder, bør der indgives intravenøs antikonvulsiv behandling. Længerevarende krampeanfald kan kompromittere patientens vejrtrækning og iltforsyning. I sådanne tilfælde bør endotrakeal intubation overvejes.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 01 BB 01. Lokalanæstetika, amider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Bupivacain er et lokalanæstetikum af amidtypen. Når bupivacain indgives som intratekalt anæstetikum, har det en hurtig anslagstid og en mellemlang til lang virkningsvarighed.

Varigheden er dosisafhængig.

Ligesom andre anæstetika fremkalder bupivacain reversibel blokade af impulsledningen i nerverne ved at hæmme transporten af natriumioner igennem nervemembranen.

Pankaine Spinal tung er hyperbar, og den indledningsvise spredning i det intratekale rum påvirkes af tyngdekraften.

På grund af den lille dosis resulterer den intratekale spredning i relativt lave koncentrationer, og virkningsvarigheden af lokalanæstetika er generelt relativt kort.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og Fordeling

Bupivacain har en рKа på 8,2 og en fordelingskoefficient på 346 (25 °С, n-octanol/fosfatbuffer, pH 7,4). Metabolitterne har farmakologisk virkning, men i mindre grad en bupivacain. Bupivacain udviser komplet og bifasisk absorption fra subaraknoidalrummet med halveringstider for de to faser på cirka 50 og 408 minutter. Den langsomme absorptionsfase er den hastighedsbestemmende faktor i eliminationen af bupivacain, hvilket forklarer, hvorfor den tilsyneladende halveringstid er længere end efter intravenøs injektion. På grund af den lave dosis, der er nødvendig ved intratekal anæstesi, er plasmakoncentrationen af bupivacain efter intratekal blokade lav sammenlignet med koncentrationen efter andre regionalanæstetiske procedurer. Generelt stiger den maksimale plasmakoncentration med cirka 0,4 mg/l pr. 100 mg, der bliver injiceret. Det betyder, at en dosis på 20 mg resulterer i et plasmaniveau på 0,1 mg/l.

Biotransformation

Efter intravenøs administration har bupivacain en total plasmaclearance på 0,58 l/minut, et fordelingsvolumen ved steady-state på 73 liter, en eliminationshalveringstid på 2,7 timer og en intermediær hepatisk ekstraktionsratio på 0,38 efter intravenøs. I plasma forbindes bupivacain med α1-syreglycoprotein med en plasmaproteinbinding på 96 %. Clearance af bupivacain sker næsten udelukkende via metabolisering i leveren og er mere følsom over for ændringer i leverenzymernes aktivitet end af blodgennemstrømningen i leveren

Bupivacain passerer let placenta, og der opnås hurtigt balance i den ubundne koncentration. Plasmaproteinbindingsgraden er mindre hos fostret end hos moderen, hvilket medfører lavere total plasmakoncentration hos fosteret.

Bupivacain udskilles i modermælk, men i så små mængder, at det ikke indebærer nogen risiko for barnet.

Elimination

Bupivacain metaboliseres i omfattende grad i leveren, hovedsageligt via cytokrom P450 3A4 i form af aromatisk hydroxylering til 4-hydroxybupivacain og N-dealkylering til PPX. I løbet af 24 timer udskilles ca. 1 % af bupivacain uomdannet i urinen og 5 % som PPX. Plasmakoncentrationen af PPX og 4-hydroxybupivacain under og efter kontinuerlig administration af bupivacain er lav i forhold til plasmakoncentrationen af moderstoffet.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken er den samme hos børn som hos voksne.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, akut og kronisk toksicitet, reproduktionstoksicitet, mutagenicitet og lokal toksicitet er der ikke identificeret andre risici for mennesker end dem, der kan forventes på baggrund af den farmakodynamiske virkning af høje doser bupivacain (f.eks. CNS-påvirkning og kardiotoksicitet).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glucosemonohydrat

Natriumhydroxid til pH-justering

Saltsyre til pH-justering

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet beholder: 3 år

Efter åbning: Skal anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

5 ml-ampul af glas (type I).

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Overskydende opløsning skal kasseres. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

PANPHARMA

Z.I. du Clairay

35133 Luitré

Frankrig

**Repræsentant**

Panpharma Nordic AS

Anolitveien 4

N-1400 SKI

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 60827

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. maj 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 29. oktober 2019