

12. maj 2022

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Bupivacaine "Noridem", injektionsvæske, opløsning

**0. D.SP.NR.**  
31908

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Bupivacaine "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
2,5 mg/ml:  
Hver ml indeholder 2,5 mg bupivacainhydrochlorid (vandfri).

Hver 5-ml ampul indeholder bupivacainhydrochloridmonohydrat tilsvarende 12.5 mg bupivacainhydrochlorid (vandfri).

Hver 10-ml ampul indeholder bupivacainhydrochloridmonohydrat tilsvarende 25 mg bupivacainhydrochlorid (vandfri).

Hver 20-ml ampul indeholder bupivacainhydrochloridmonohydrat tilsvarende 50 mg bupivacainhydrochlorid (vandfri).

5 mg/ml:

Hver ml indeholder 5 mg bupivacainhydrochlorid (vandfri).

Hver 5-ml ampul indeholder bupivacainhydrochloridmonohydrat tilsvarende 25 mg bupivacainhydrochlorid (vandfri).

Hver 10-ml ampul indeholder bupivacainhydrochloridmonohydrat tilsvarende 50 mg bupivacainhydrochlorid (vandfri).

Hver 20-ml ampul indeholder bupivacainhydrochloridmonohydrat tilsvarende 100 mg bupivacainhydrochlorid (vandfri).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml Bupivacaine "Noridem" 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0.144 mmol (3.31 mg) natrium.

Hver ml Bupivacaine "Noridem" 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0.144 mmol (3.31 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

### 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

pH: 4.0-6.5

Osmolality: 270 – 320 mOsmol/kg

### 4. KLINISKE OPLYSNINGER

#### 4.1 Terapeutiske indikationer

Bupivacaine "Noridem" er indiceret til:

- Kirurgisk anæstesi hos voksne og unge over 12 år
- Akut smertebehandling voksne, spædbørn og børn over 1 år

Bupivacain anvendes til opnåelse af langvarig lokal anæstesi ved perkutan infiltration, intraartikulær blokade, perifer nerveblokade(r) og central neural blokade (kaudal eller epidural).

Bupivacain anvendes også til smertelindring under fødsel.

#### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

##### Dosering

Doseringen varierer og afhænger af det område, der skal bedøves, vævenes vaskularisering, antallet af nervesegmenter, der skal blokeres, individuel tolerance og anvendt anæstesiteknik

Erfaring til dato indikerer en enkeltdosis på op til 150 mg bupivacainhydrochlorid. Doser på op til 50 mg hver 2. time kan efterfølgende anvendes. En maksimal dosis på 2 mg/kg bør ikke overskrides inden for en 4-timers periode.

##### Voksne og børn over 12 år:

De doser, der er angivet i skemaet, er retningslinjer for de mere almindeligt anvendte teknikker hos en gennemsnitsvoksen. Tallene giver udtryk for de forventede gennemsnitlige dosisintervaller. Standardlærebøger bør konsulteres vedrørende de faktorer, der indvirker specifikt på blokadeteknik og de individuelle patientkrav.

Når der anvendes længerevarende blokader, enten via kontinuerlig infusion eller gentagen bolusadministration, skal risikoen for opnåelse af toksiske plasmakoncentrationer eller lokal nervebeskadigelse tages i betragtning.

Klinikerens erfaring og kendskab til patientens fysiske tilstand er vigtig ved beregning af den nødvendige dosis. Den lavest mulige dosis, som medfører tilstrækkelig anæstesi, bør anvendes. Der forekommer individuelle variationer i anslagstid og virkningsvarighed.

**Tabel 1. Dosisanbefalinger til voksne**

|   | Konc<br>mg/ml | Volumen<br>ml | Dosis<br>mg | Anslagstid<br>min | Virknings-<br>varighed<br>(timer <sup>7</sup> ) |
|---|---------------|---------------|-------------|-------------------|---|
| <b>ANÆSTESI TIL KIRURGISKE INDGREB</b>                            |               |               |             |                   |   |
| <b>Lumbar Epidural Administration <sup>1)</sup></b>               |               |               |             |                   |   |
| Kirurgiske indgreb  | 5,0           | 15-30         | 75-150      | 15-30             | 2-3   |
| <b>Lumbar Epidural Administration <sup>1)</sup></b>               |               |               |             |                   |   |
| Kejsersnit  | 5,0           | 15-30         | 75-150      | 15-30             | 2-3   |
| <b>Thorakal epidural administration<sup>1)</sup></b>              |               |               |             |                   |   |
| Kirurgiske indgreb  | 2,5           | 5-15          | 12,5-37,5   | 10-15             | 1,5-2   |
|   | 5,0           | 5-10          | 25-50       | 10-15             | 2-3   |
| <b>Caudal epidural blokade<sup>1)</sup></b>                       |               |               |             |                   |   |
|   | 2,5           | 20-30         | 50-75       | 20-30             | 1-2   |
|   | 5,0           | 20-30         | 100-150     | 15-30             | 2-3   |
| <b>Større nerveblokade<sup>2)</sup></b>                           |               |               |             |                   |   |
| (f.eks. plexus brachialialis,<br>femoralis, ischiadicus blokader) | 5,0           | 10-35         | 50-175      | 15-30             | 4-8   |
| <b>Infiltrationsblokade</b>                                       |               |               |             |                   |   |
| (f.eks. mindre nerveblokader og<br>infiltration)                  | 2,5           | <60           | <150        | 1-3               | 3-4   |
|   | 5,0           | ≤30           | ≤150        | 1-10              | 3-8   |

| <b>AKUT SMERTELINDRING</b>   | Konc<br>mg/ml | Volumen<br>ml                                  | Dosis<br>mg                                    | Anslags-<br>tid min | Virknings-<br>varighed<br>timer <sup>7)</sup> |
|--|---------------|--|--|---------------------|---|
| <b>Lumbar epidural administration</b>  |               |  |  |                     |   |
| Intermitterende injektioner <sup>3)</sup><br>(f.eks. postoperativ<br>smertelindring) | 2,5           | 6-15;<br>minimum<br>interval<br>30<br>minutter | 15-37,5;<br>minimum<br>interval 30<br>minutter | 2-5                 | 1-2   |
| <b>Lumbar epidural administration</b>  |               |  |  |                     |   |
| Kontinuerlig infusion <sup>4)</sup>  | 1,25          | 10-15/h  | 12,5-18,8/h                                    | -                   | -   |
|  | 2,5           | 5-7,5/h  | 12,5-18,8/h                                    | -                   | -   |
| <b>Lumbar epidural administration</b>  |               |  |  |                     |   |
| Kontinuerlig infusion,<br>smertelindring ved fødsler <sup>4)</sup>                   | 1,25          | 5-10/h   | 6,25-12,5/h                                    | -                   | -   |

| <b>Thorakal epidural administration</b>                      |      |         |                    |      |                        |
|--|------|---------|--------------------|------|------------------------|
| Kontinuerlig infusion <sup>4)</sup>                          | 1,25 | 5-10/h  | 6.3-12,5/h         | -    | -                      |
|  | 2,5  | 4-7,5/h | 10-18,8/h          | -    | -                      |
| <b>Intraartikulær blokade<sup>6 7)</sup></b>                 |      |         |                    |      |                        |
| (f.eks. enkelt injektion efter kikkert-undersøgelse i knæet) | 2,5  | ≤40     | ≤100 <sup>5)</sup> | 5-10 | 2-4 h efter udvaskning |
| <b>Infiltrationsblokade</b>                                  |      |         |                    |      |                        |
| (f.eks. mindre nerveblokader og infiltration)                | 2,5  | ≤60     | ≤150               | 1-3  | 3-4                    |

1. Dosis omfatter testdosis.
2. Dosen for en større nerveblokade bør justeres efter administrationsstedet og patientens status. Interscalen- og supraclavicularis plexus brachialia-blokader kan være forbundet med en højere frekvens af alvorlige bivirkninger, uanset hvilket lokalbedøvende middel, der anvendes. Se også pkt. 4.4.
3. I alt ≤400 mg/24 timer.
4. Denne opløsning anvendes ofte til epidural administration i kombination med et passende opioid til smertehåndtering. I alt ≤400 mg/24 timer.
5. Hvis der anvendes yderligere bupivacain med en anden teknik til samme patient, må den samlede dosisgrænse på 150 mg ikke overskrides.
6. Der har været rapporter efter markedsføring om kondrolyse hos patienter, som fik postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusion af lokalbedøvende midler. Bupivacain er ikke godkendt til denne indikation. (se også pkt. 4.4).
7. Bupivacain uden adrenalin.

Generelt kræver en kirurgisk anæstesi (f.eks. epidural administration) høje koncentrationer og doser af lokalanalgetikum, mens der til en mindre grad af blokade, anvendes lavere koncentrationer (f.eks. til smertelindring ved fødsler). Den mængde injektionsvæske, der anvendes, vil påvirke spredningen af analgesien.

For at undgå intravaskulær injektion, anbefales omhyggelig aspiration før og under injektion af selve dosen, som bør injiceres langsomt eller i trinvis doser med en hastighed på 25-50 mg/min mens patientens vitale funktioner observeres nøje og der holdes konstant verbal kontakt. En utilsigtet intravaskulær injektion kommer til udtryk som en kortvarig stigning i pulsen og en utilsigtet intratekal injektion med tegn på spinal blokade. Hvis tegn på toksicitet viser sig, afbrydes injektionen øjeblikkelig. (se pkt. 4.8).

De hidtidige erfaringer viser, at 400 mg indgivet over 24 timer er veltolereret hos den gennemsnitlige voksen.

### **Pædiatrisk population (1-12 år)**

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

De doser, der er angivet i tabellen, skal betragtes som vejledning for anvendelse til børn. Der forekommer individuelle variationer. Hos børn, hvis kropsvægt er høj, er det ofte nødvendigt med en trinvis dosisreduktion, som bør baseres på den ideelle kropsvægt. Standardlærebøger bør konsulteres vedrørende de faktorer, der indvirker specifikt på blokadeteknik og de individuelle patientkrav.

Der skal anvendes den laveste nødvendige dosis til opnåelse af tilstrækkelig analgesi.

**Tabel 2. Dosisanbefalinger til børn 1 til 12 år**

|  | Konc<br>mg/ml | Volumen<br>ml/kg | Dosis<br>mg/kg | Anslagstid<br>min | Virknings-<br>varighed<br>(timer) |
|--|---------------|------------------|----------------|-------------------|-----------------------------------|
| <b>AKUT SMERTEHÅNDTERING (per- og postoperativ)</b>                          |               |                  |                |                   |                                   |
| Caudal epidural administration   | 2,5           | 0,6-0,8          | 1,5-2          | 20-30             | 2-6                               |
| Lumbar epidural administration   | 2,5           | 0,6-0,8          | 1,5-2          | 20-30             | 2-6                               |
| Thorakal epidural administration <sup>a)</sup>                               | 2,5           | 0,6-0,8          | 1,5-2          | 20-30             | 2-6                               |
| Infiltrationssanæstesi<br>(f.eks. mindre nerveblokader og infiltration)      | 2,5           |                  | 0,5- 2,0       |                   |                                   |
|  | 5,0           |                  | 0,5- 2,0       |                   |                                   |
| Perifere nerveblokader <sup>b)</sup> (f.eks. ilioinguinal- iliohypogastrisk) | 2,5           |                  | 0,5- 2,0       | <sup>b)</sup>     |                                   |
|  | 5,0           |                  | 0,5- 2,0       | <sup>b)</sup>     |                                   |

a) Det er nødvendigt at indgive torakal epiduralblokada i trinvis dosis, indtil det ønskede anæstesi-niveau er opnået.

b) Anslagstid og varighed af perifere nerveblokader afhænger af typen af blokering og den administrerede dosis.

Til børn beregnes dosis efter vægt, og der kan gives op til 2 mg/kg.

For at undgå intravaskulær injektion skal aspiration gentages inden og under administration af den primære dosis. Denne skal injiceres langsomt i trinvis doser, især når administration sker ad lumbal- og torakal-epidural vej, mens patientens vitale funktioner hele tiden og nøje overvåges.

Der er udført peritonsillær infiltrering hos børn over 2 år med bupivacain 2,5 mg/ml i en dosis på 7,5-12,5 mg pr. mandel.

Der er udført ilioinguinale/iliohypogastriske blokader hos børn på 1 år og ældre med bupivacain 2,5 mg/ml ved en dosis på 0,1-0,5 ml/kg, svarende til 0,25-1,25 mg/kg. Børn på 5 år eller ældre har fået bupivacain 5 mg/ml i en dosis på 1,25-2 mg/kg.

Ved penisblokada er der anvendt bupivacain 5 mg/ml i samlede doser på 0,2-0,5 ml/kg, svarende til 1-2,5 mg/kg.

Sikkerhed og effekt ved Bupivacain "Noridem" med og uden adrenalin til børn < 1 år er ikke fastslået. Der findes kun begrænsede data.

Der er ikke fastslået sikkerhed og effekt ved intermitterende epidural bolusinjektion eller kontinuerlig infusion. Der findes kun begrænsede data.

### 4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof, til lokalanæstetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- regional intravenøs analgesi (Biers blokade)
- obstetrisk paracervical blokade

Epidural anæstesi, uanset hvilket lokalanæstetikum der anvendes, har derudover følgende kontraindikationer:

- akut aktiv sygdom i centralnervesystemet som meningitis, poliomyelitis, intrakraniell blødning, subakut kombineret degeneration af chorda på grund af pernicios anæmi, blodforgiftning (sepsis), nyligt rygmarvstraume og cerebrale og spinale tumorer
- tuberkulose i rygsøjlen
- pyogen infektion af huden i eller omkring stedet for lumbalpunktur
- kardiogent eller hypovolæmisk chok
- koagulationsforstyrrelser eller igangværende antikoagulationsbehandling

Opløsninger af bupivacainhydrochlorid er kontraindiceret til injektion i betændte eller inficerede områder.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er rapporteret tilfælde af hjertestop eller død ved behandling med bupivacain anvendt ved epidural analgesi eller perifer nerveblokade. I nogle tilfælde har genoplivning været vanskelig og måtte nødvendigvis forlænges, før patienten reagerede. Men i nogle tilfælde har genoplivning været umuligt trods tilsyneladende tilstrækkelig forberedelse og hensigtsmæssig håndtering.

Bupivacain kan, som alle lokalanalgetika, forårsage akut toksicitet i centralnervesystemet og det kardiovaskulære system, hvis det anvendes til lokalbedøvende procedurer, der resulterer i forhøjede koncentrationer af lægemidlet. Dette er især tilfældet ved utilsigtet intravaskulær indgivelse eller injektion i områder med høj vaskularitet. Ventrikulært myokard, ventrikelflimmer, pludseligt kredsløbskollaps og død er blevet rapporteret i forbindelse med høje systemiske koncentrationer af bupivacain.

Procedurer i forbindelse med lokal eller generel analgesi skal altid foregå i et rum, der er forsynet med genoplivningsudstyr. Den ansvarlige kliniker bør tage de nødvendige forholdsregler for at undgå intravaskulær injektion (se pkt. 4.2).

Der skal anlægges i.v.-kanyler til genoplivning, før lokalanalgetikum injiceres. Klinikerens bør have gennemgået passende træning i den procedure, der skal udføres, og bør være fortrolig med diagnosticering og behandling af bivirkninger, systemisk toksicitet eller andre mulige komplikationer (se pkt. 4.9 og 4.8).

En større perifer nerveblokade kan kræve administration af stort volumen lokalanalgesi i områder med høj vaskularitet, ofte tæt på kar, hvor der er øget risiko ved intravaskulær injektion og/eller systemisk absorption. Dette kan føre til høje plasmakoncentrationer.

Overdosering eller utilsigtet intravenøs injektion kan give anledning til toksiske reaktioner.

Injektion af gentagne doser bupivacain hydrochlorid kan forårsage signifikante stigninger i blodet med hver gentagne dosis på grund af langsom akkumulering af lægemidlet. Tolerance varierer med patientens status.

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

- Ældre og patienter i dårlig almentilstand bør gives reducerede doser svarende til deres fysiske tilstand.
- Patienter med delvist eller fuldstændig AV-blok, da lokalanalgetika kan undertrykke myokardiets ledningsevne.
- Bupivacainhydrochlorid skal anvendes med forsigtighed til epilepsipatienter, patienter med fremskreden leversygdom eller stærkt nedsat nyrefunktion.
- Patienter sidst i graviditeten.
- Patienter, der behandles med antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron) bør følges tæt, og EKG-monitorering bør overvejes, da hjertepåvirkninger kan være additive.
- Patienter, der er allergiske over for ester-type lokalbedøvende lægemidler (procain, tetracain, benzocain, etc.) har ikke vist krydsallergi over for midler af amidtypen såsom bupivacain.
- Visse lokalbedøvende procedurer kan være forbundet med alvorlige bivirkninger, uanset hvilket lokalanalgetikum der anvendes.
- Lokalanæstetika bør anvendes med forsigtighed til epidural anæstesi hos patienter med nedsat kardiovaskulær funktion, da de i mindre grad kan være i stand til at kompensere for funktionelle ændringer i forbindelse med forlængelsen af AV-overledning produceret af disse lægemidler.
- De fysiologiske effekter genereret af en central neural blokade er mere udtalt ved tilstedeværelse af hypotension. Patienter med hypovolæmi uanset årsag kan udvikle pludselig og alvorlig hypotension under epidural anæstesi. Epidural anæstesi bør derfor undgås eller anvendes med forsigtighed hos patienter med ubehandlet hypovolæmi eller væsentligt forringet venøst tilbageløb.
- Retrobulbære injektioner kan lejlighedsvis nå det kraniale subarachnoidale rum og forårsage midlertidig blindhed, kredsløbskollaps, apnø, kramper etc.
- Retro- og peribulbære injektioner af lokalanalgetika rummer en lille risiko for vedvarende øjenmuskel-dysfunktion. Den primære årsag hertil er skade og/eller lokal toksisk virkning på muskler og/eller nerver. Sværhedsgraden af sådanne vævsreaktioner er relateret til graden af skade, koncentrationen af lokalanalgetikum og varigheden af vævets kontakt med lokalanalgetikum. Derfor skal, som for alle lokalanalgetika, den mindste effektive koncentration og dosis af lokalanalgetikum anvendes.
- Vasokonstriktorer og andre tilsætningsstoffer kan forværre vævsreaktionen og bør kun anvendes, hvis det er nødvendigt.
- Små doser af lokalanalgetika injiceret i hoved og hals, herunder retrobulbære, dentale og ganglion stellatum blokader, kan frembringe systemisk toksicitet på grund af utilsigtet intra-arteriel injektion.

- Injektion med adrenalin, der indeholder bupivacain, i områder med endearterier (f.eks. penisblokkade, Oberst-blokkade) kan forårsage iskæmisk vævsnekrose
- Der er efter markedsføring blevet rapporteret om kondrolyse hos patienter, der havde modtaget postoperativ, kontinuerlig intraartikulær infusion med lokalanalgetika. Størstedelen af de indberettede tilfælde af kondrolyse involverede skulderleddet. Der kunne ikke fastlægges nogen direkte årsagssammenhæng, pga. af flere medvirkende årsager og inkonsekvens i den videnskabelige litteratur angående virkningsmekanismen. Kontinuerlig intra-artikulær infusion er ikke en godkendt indikation for Bupivacaine "Noridem".
- Epidural anæstesi kan med enhver lokalbedøvelse forårsage hypotension og bradykardi, hvilket bør forventes og passende forholdsregler bør derfor tages. Hvis der udvikles hypotension, skal det straks behandles intravenøst med sympatomimetika, gentaget efter behov. Alvorlig hypotension kan skyldes hypovolæmi pga. blødning eller dehydrering eller aorto-Caval okklusion hos patienter med massive ascites, store abdominale tumorer eller sent i graviditeten. Udtalt hypotension bør undgås hos patienter med kardiell dekomensation.
- Patienter med hypovolæmi uanset årsag kan udvikle pludselig og alvorlig hypotension under epidural anæstesi.
- Epidural anæstesi kan medføre interkostal lammelse og patienter med pleuraekssudat kan få respiratorisk besvær. Septikæmi kan øge risikoen for intraspinal abscessdannelse i den postoperative periode.
- Når bupivacain administreres intra-artikulært, bør der udvises særlig forsigtighed, når der er mistanke om et større, nyligt intra-artikulært traume eller ved omfattende rå såroverflader i leddet som følge af kirurgisk indgreb, da dette kan accelerere absorptionen og føre til en højere plasmakoncentration.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhed og effekt ved Bupivacain "Noridem" til børn < 1 år er ikke fastslået. Der findes kun begrænsede data.

Brug af bupivacain til intraartikulær blokkade til børn i alderen 1 til 12 år er ikke dokumenteret.

Brug af bupivacain til større nerveblokkader hos børn i alderen 1 til 12 år er ikke dokumenteret.

Ved epidural anæstesi skal børn gives trinvis doser svarende til deres alder og vægt, da især epidural anæstesi på torakalt niveau kan medføre svær hypotension og nedsat respiratorisk funktion.

#### **5 ml ampuller:**

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



### **10 ml og 20 ml ampuller:**

Dette lægemiddel indeholder 3.31 mg natrium pr. 1 ml, svarende til 0.17 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

## **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, f.eks. visse antiarytmika som lidocain og mexiletin da de systemiske toksiske virkninger er additive.

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

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne. Der er ingen kendte interaktioner hos den pædiatriske population.

## **4.6 Graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen eller begrænset mængde data (færre end 300 graviditetsresultater) fra brugen af bupivacain hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Bupivacain-injektion bør derfor kun gives under graviditet, hvis de potentielle fordele anses for at opveje den risiko for fostret.

Bivirkninger hos fostret på grund af lokalanalgetika, f.eks. føtal bradykardi, acidose og dæmpende effekt på centralnervesystemet ser ud til hyppigst at optræde i forbindelse med paracervikal blokade. Det kan skyldes at høje koncentrationer af lokalanalgetikum når fostret (se pkt. 4.4).

### Amning

Bupivacain udskilles i modermælken, men i så små mængder, at der ikke er risiko for at påvirke barnet ved terapeutiske doser. Det er derfor muligt at amme efter lokalanalgesi med bupivacain.

Bupivacain udskilles i modermælken i lille mængde og absorberes dårligt oralt, og der forventes derfor ikke bivirkninger hos ammede spædbørn. Det er derfor muligt at amme efter anæstesi med bupivacain. Baseret på de nyeste litteraturdata kan mødre med spædbørn født efter fuldtidsgraviditet eller ældre børn generelt genoptage amning, så snart de er vågne, stabile og opmærksomme. Imidlertid skal man være opmærksom på for tidligt fødte spædbørn og spædbørn med risiko for apnoe, hypotoni og hypotension, som kan være mere følsomme over for små mængder bupivacain og derfor bør overvåges nøje, især i de første 24 timer efter bupivacain-indgivelse til moderen.

### Fertilitet

Der er ingen data om bupivacainhydrochlorids virkning på menneskelig fertilitet.

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

Ikke mærkning.

Bupivacaine "Noridem" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Foruden den direkte anæstetiske virkning kan lokalanæstetika have en beskedent indvirkning på de mentale funktioner og koordination, selv uden åbenlys CNS-toksicitet, og kan midlertidigt påvirke motorik og årvågenhed.

#### 4.8 Bivirkninger

Utilsigtet sub-arachnoid injektion kan føre til meget høj lumbalanæstesi muligvis med apnø og svær hypotension.

Bupivacains bivirkningsprofil ligner profilen for de øvrige langtidsvirkende lokal analgetika. Bivirkninger, der skyldes selve stoffet, er svære at skelne fra nerveblokadens fysiologiske virkninger (f.eks. blodtryksfald og bradykardi), direkte hændelser (f.eks. nervetraume) eller indirekte (f.eks. epidural absces) fra kanylepunkturen.

Neurologiske skader er en sjælden, men anerkendt konsekvens af regional og især epidural og lumbal anæstesi. Det kan skyldes flere årsager, f.eks. direkte skade på rygmarven eller spinalnerver, anterior spinal arterie syndrom, indsprøjtning af et irritativt stof, eller en injektion med en ikke-steril opløsning. Disse kan resultere i lokaliserede områder af paræstesi eller bedøvelse, motorisk svækkelse, tab af sphincter-kontrol og paraplegi. Lejlighedsvis er disse permanente.

#### Liste over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandling med bupivacain fra kliniske forsøg med relaterede produkter og erfaringer efter markedsføring, er opført herunder efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppighed er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 3. Tabel over bivirkninger**

| System organ klasse | Frekvens         | Bivirkning   |
|---------------------|------------------|--|
| Immunsystemet       | Sjælden          | Allergiske reaktioner, anafylaktisk chok (se pkt. 4.4)   |
| Nervesystemet       | Almindelig       | Paræstesi, svimmelhed  |
|                     | Ikke almindelig  | Tegn og symptomer på CNS toksicitet (kramper, cirkumoral paræstesi, følelseløshed i tungen, hyperakusi, synsforstyrrelser, bevidstløshed, tremor, ørhed, tinnitus, dysartri, muskeltrækninger) |
|                     | Sjælden          | Neuropati, perifer nerveskade, arachnoiditis, parese, paraplegi  |
| Øjne                | Sjælden          | Diplopi  |
| Hjerte              | Almindelig       | Bradykardi (se pkt. 4.4)   |
|                     | Sjælden          | Hjertestop (se pkt. 4.4), hjerterytmie   |
| Vaskulære sygdomme  | Meget almindelig | Hypotension (se pkt. 4.4)  |
|                     | Almindelig       | Hypertension (se pkt. 4.4)   |

|                                 |                  |                          |
|---------------------------------|------------------|--------------------------|
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden          | Respiratorisk depression |
| Mave-tarm-kanalen               | Meget almindelig | Kvalme                   |
|                                 | Almindelig       | Opkastning               |
| Nyrer og urinveje               | Almindelig       | Urinretention            |

Der er observeret leverdysfunktion, med reversible stigninger i SGOT, SGPT, alkaliske fosfater og bilirubin efter gentagne injektioner eller langvarige infusioner af bupivacain. Hvis der observeres tegn på leverdysfunktion under behandling med bupivacain, bør lægemidlet seponeres.

#### Pædiatrisk population

Bivirkninger hos børn er magen til dem, der opleves som voksne, men hos børn kan det være svært at påvise tidlige tegn på lokalanæstetisk toksicitet i tilfælde, hvor blokaden gives under bedøvelse og 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

## 4.9 Overdosering

Utilsigtet intravaskulær injektion af lokalanalgetika kan forårsage umiddelbare systemtoksiske reaktioner (i intervallet sekunder til få minutter). I tilfælde af overdosis, forekommer de systemtoksiske reaktioner senere (15-60 minutter efter injektion) på grund af en langsommere koncentrationsstigning af lokalanalgetika i blodet.

#### **Akut systemisk toksicitet:**

Systemiske toksiske reaktioner involverer primært centralnervesystemet (CNS) og det kardiovaskulære system. Disse reaktioner skyldes høje plasmakoncentrationer af lokalanalgetika, som følge af utilsigtet intravaskulær injektion, overdosis eller ualmindelig hurtig absorption fra et rigt vaskulariseret område (se pkt. 4.4). CNS-reaktioner er ens for alle amid lokalanalgetika, mens kardielle reaktioner er mere afhængige af lægemidlet, både kvantitativt og kvalitativt.

Toksicitet i centralnervesystemet optræder gradvist med symptomer og reaktioner af stigende sværhedsgrad. Sædvanligvis er de første symptomer ørhed, cirkumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, hyperakusi, tinnitus og synsforstyrrelser.

Artikulationsforstyrrelser, muskelvridninger og tremor er alvorligere symptomer og går forud for egentlige kramper. Disse symptomer må ikke forveksles med neurotisk adfærd. Bevidstløshed og grand mal kramper kan følge med en varighed fra få sekunder til flere minutter. Hypoxi og hyperkapni kommer hurtigt efter kramperne på grund af den øgede muskelaktivitet sammen med respirationspåvirkning og muligvis manglende

luftvejsfunktion. Apnø kan forekomme i alvorlige tilfælde. Acidose, hyperkaliæmi, hypokalcæmi og hypoxi øger og forlænger de toksiske virkninger af lokalanalgetika.

Restitution beror på redistribution af lokalanalgetika fra centralnervesystemet og efterfølgende metabolisme og udskillelse. Restitution sker normalt hurtigt med mindre der er injiceret store mængder af lægemidlet.

Kardiovaskulær systemtoksicitet ses i alvorlige tilfælde og forudgås som regel af tegn på CNS-toksicitet. Hos stærkt sederede patienter eller hos patienter i generel anæstesi, kan forudgående CNS-symptomer udeblive. Hypotension, bradykardi, arytmier og endda hjertestop kan forekomme som følge af høje systemiske koncentrationer af lokalanalgetika, men i sjældne tilfælde er der set hjertestop uden forudgående CNS-symptomer.

Hos børn kan tidlige tegn på anæstetisk toksicitet være svære at opdage i tilfælde, hvor blokaden gives under generel anæstesi.

### **Behandling af akut toksicitet**

Hvis der opstår tegn på akut systemisk toksicitet, skal injektionen af lokalanalgetikum afbrydes øjeblikkeligt.

Behandling af en patient med systemisk toksicitet består i at standse kramperne og sikre tilstrækkelig iltforsyning, om nødvendigt ved assisteret eller kontrolleret ventilering (respiration). Hvis der opstår kramper, skal de straks behandles med intravenøs injektion af anticonvulsivum.

Længerevarende kramper kan bringe patientens ventilering og ilttilførsel i fare. I så fald vil injektion af et muskelafslappende middel fremme ventileringen, og ilttilførslen kan kontrolleres. Tidlig endotracheal intubation skal overvejes i sådanne situationer.

Når kramperne er under kontrol, og der er sikret tilstrækkelig ventilation af lungerne, kræves der generelt ingen anden behandling. Hvis der opstår hypotension, bør der dog gives en vasopressor intravenøst, helst en med inotropisk aktivitet, f.eks. ephedrin.

Hvis der opstår kredsløbskollaps, bør der omgående igangsættes kardiopulmonær genoplivning. Optimal ilttilførsel, ventilering, kredsløbsstabilisering samt behandling af acidose er af vital betydning.

Hvis der opstår kardiovaskulær depression (hypotension, bradykardi) bør der overvejes passende behandling med intravenøs væske, vasopressor, inotrope midler og/eller lipidemulsion. Doser til børn skal tilpasses alder og vægt.

Hjertestop på grund af bupivacain kan være resistent over for elektrisk defibrillering og genoplivning skal fortsættes energisk i en længere periode.

Høj eller total lumbalblokade, der forårsager respiratorisk lammelse og hypotension under epidural anæstesi bør behandles ved at sikre og opretholde frie luftveje og give ilt ved assisteret eller kontrolleret ventilering.

## **4.10 Udlevering**

B

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.0 Terapeutisk klassifikation

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

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Bupivacain er et langtidsvirkende lokalanalgetikum af amidtypen med både analgetisk og anæstetisk virkning. Ved høje doser medfører det kirurgisk anæstesi, hvorimod det ved lavere doser fremkalder sensorisk blokade (analgesi) med mindre udtalt motorisk blokade.

Anslagstiden og varigheden af bupivacains lokalanalgetiske effekt afhænger af dosis og indgivelsessted.

Bupivacain fremkalder, som andre lokalanalgetika, en reversibel blokade af impulsledningen langs nervefibrene ved at hindre indstrømningen af natrium-ioner gennem nervemembranen. Lokalanalgetika af amidtypen antages at virke på natrium-kanalerne i nervemembranen.

Lokalanalgetika kan have tilsvarende virkning på excitable membraner i hjernen og i myokardiet. Hvis store mængder lokalanalgetikum når i systemisk cirkulation, vil der observeres symptomer på overdosering, overvejende fra centralnervesystemet og fra det kardiovaskulære system.

Symptomer fra centralnervesystemet vil gå forud for symptomer fra det kardiovaskulære system, da de optræder ved en lavere koncentration (se pkt. 4.8.1). En direkte virkning på hjertet af lokalanalgetika omfatter nedsat overledningshastighed, negativ inotropi og eventuelt hjertestop.

Indirekte kardiovaskulære påvirkninger (hypotension, bradykardi) kan fremkomme efter epidural administrering, afhængig af graden af samtidig sympatisk blokade.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

#### Absorption

Bupivacains absorptionshastighed afhænger af dosis, administrationsvej og vaskularisering på injektionsstedet. Interkostal blokade giver den højeste plasmakoncentration (4 mg/l efter en dosis på 400 mg), der afhænger af en hurtig absorption, mens subkutan injektion i abdomen giver de laveste plasmakoncentrationer. Hos børn ses der hurtig absorption, hvilket resulterer i høje plasmakoncentrationer efter kaudal blokade (1-1,5 mg/l efter en dosis på 3 mg/kg).

Bupivacain udviser fuldstændig og bifasisk absorption fra epiduralrummet med halveringstider i hhv. 7 minutter og 6 timer. Den langsomme absorption er hastighedsbegrænsende for eliminationen af bupivacain, hvilket forklarer, hvorfor den tilsyneladende halveringstid efter epidural administration er længere end efter intravenøs administration.

### Fordeling og Elimination

Bupivacain har et distributionsvolumen ved steady state på 73 l, en intermediær hepatisk ekstraktionsratio på 0,40, en total plasmaclearance på 0,58 l/min. og en terminal halveringstid på 2,7 timer. Eliminationshalveringstiden er op til 8 timer længere hos nyfødte i forhold til hos voksne. Halveringstiden hos børn over 3 måneder svarer til halveringstiden hos voksne.

Det bindes primært til alfa-1-syre-glykoprotein med en plasmabinding på 96 %.

Clearance af bupivacain skyldes næsten udelukkende metabolisering i leveren, og er mere følsom over for ændringer af leverenzymernes aktivitet end overfor blodgennemstrømningen i leveren.

Farmakokinetikken er den samme hos børn og voksne.

Efter større operationer er der set en stigning i den totale plasmakoncentration af bupivacain. Dette er relateret til en postoperativ stigning i alfa-1-syre-glykoprotein. Den ubundne, dvs. farmakologisk aktive, koncentration er ensartet før og efter kirurgi. Dette forklarer, hvorfor plasmakoncentrationer, der overstiger de toksiske niveauer, kan være veltolererede.

Bupivacain passerer placenta, og den ubundne bupivacainkoncentration vil være den samme hos moderen og fostret. Plasmaproteinbindingsgraden hos fostret er lavere end hos moderen, hvilket resulterer i lavere totale plasmakoncentrationer hos fostret.

Bupivacain gennemgår omfattende metabolisering i leveren, primært via aromatisk hydroxylering til 4-hydroxy-bupivacain og N-dealkylering til PPX, begge dele via cytochrom P450 3A4.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De non-kliniske data viste ingen specielle risici baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, akut og subkronisk toksicitet, andre end dem, der allerede er rapporteret andetsteds i dette dokument.

Bupivacains mutagene og carcinogene potentiale er ikke blevet fastlagt.

Bupivacain passerer placenta. I undersøgelser vedr. reproduktionstoksicitet blev der bemærket nedsat overlevelse af afkommet hos rotter og embryoletalitet hos kaniner ved bupivacain doser, som var fem- eller ni gange den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker. En undersøgelse i rhesusaber antyder ændret postnatal adfærd efter udsættelse for bupivacain ved fødslen.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Saltsyre (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

## 6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

## 6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter åbning: Skal anvendes straks.

**Efter fortynding:** Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 7 dage ved  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  og i 24 timer ved  $2 - 8^{\circ}\text{C}$ . Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugsopbevaringstider og forhold før brug brugerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2 til  $8^{\circ}\text{C}$ , medmindre rekonstitution/fortynding (osv.) har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud / fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Polypropylenampuller (5 ml, 10 ml eller 20 ml). Ampullerne er pakket i kartoner.

Pakningsstørrelser: 5, 10 eller 50 ampuller.

Polypropylenampuller (5 ml, 10 ml eller 20 ml). Hver ampul placeres individuelt i en polypropylenblistre. Polypropylenblistren er pakket i kartoner.

Pakningsstørrelser: 5, 10 eller 50 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Kun til engangsbrug.

Der bør kun anvendes klare opløsninger, der stort set er fri for partikler. Eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres.

Bupivacaine "Noridem" bør ikke opbevares i kontakt med metaller såsom nåle og sprøjter med metaldetaljer, der kan komme i kontakt med opløsningen. Metalioner kan udfældes og forårsage hævelse ved injektionsområdet.

### Fremgangsmåde til fremstilling af 1,25 mg/ml koncentration:

Bupivacaine "Noridem" 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning:

- Udtag 250 ml fortyndingsvæske fra 500 ml non-pvc infusionspose/flaske og injicér 250 ml Bupivacaine "Noridem" 2,5mg/ml injektionsvæske, opløsning i 500 ml non-pvc infusionspose/flaske for at få endelig koncentration på 1,25 mg/ml.
- Infusionsposen/flasken bør rystes forsigtigt for at opnå ensartethed.

Bupivacaine "Noridem" 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning:

- Udtag 125 ml fortyndingsvæske fra 500 ml non-pvc infusionspose/flaske og injicér 125 ml Bupivacaine "Noridem" 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning i 500 ml non-pvc infusionspose/flaske for at få endelig koncentration på 1,25 mg/ml.
- Infusionsposen/flasken bør rystes forsigtigt for at opnå ensartethed.

Fremgangsmåde til fremstilling af 2,5 mg/ml koncentration:

Bupivacaine "Noridem" 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning:

- Udtag 250 ml fortyndingsvæske fra 500 ml non-pvc infusionspose/flaske og injicér 250 ml Bupivacaine "Noridem" 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning i 500 ml non-pvc infusionspose/flaske for at få endelig koncentration på 2,5 mg/ml.
- Infusionsposen/flasken bør rystes forsigtigt for at opnå ensartethed.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Ltd.

Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

2,5 mg/ml: 63826

5 mg/ml: 63827

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. januar 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. maj 2022