

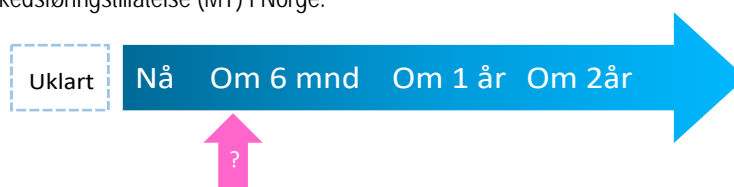


Bupivakain til behandling av akutte smerter

Type metode: Legemiddel
Område: Anestesiologi; Kirurgi
Virkestoffnavn: Bupivakain
Handelsnavn: -
ATC-kode: N01BB01
MT søker/innehaver: Pacira (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten;

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et kjent, eksisterende virkestoff, men i en ny formulering. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har vært vurdert av US Food and Drug Administration (FDA) og har MT i USA (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Den nye metoden består av et lokalanestetikum av amidtypen, bupivakain. I likhet med andre lokalanestetika fører bupivakain til reversibel blokkering i overføring av nerveimpulser ved å hindre at natriumioner passerer gjennom nervemembranen. Man tror at lokalanestetika av amidtypen virker i nervemembranens natriumkanaler. Bupivakain er allerede godkjent i Norge til bruk ved nerveblokkader der lang varighet er ønskelig, f.eks. ved postoperativ smertelindring og epiduralanestesi (3).

Den nye metoden skal administreres lokalt i/rundt operasjonssåret (infiltrasjon) i forbindelse med kirurgiske prosedyrer og gir smertelindring i den postoperative fasen. Den nye formuleringen kan potensielt gi forlenget frigivelse av bupivakain og dermed ha forlenget virketid (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Smerte kan defineres som «en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med vevsødeleggelse eller beskrives som dette», slik det kommer til uttrykk i International Association for the Study of Pain's definisjon. Det er mange forskjellige måter å klassifisere smerte på. En måte er å skille mellom akutt og langvarig smerte, der kreftrelatert smerte kommer i en egen kategori. En annen måte er å gjøre en mekanismeorientert klassifisering og skille mellom nociseptive, nevropatiske og idiopatiske smertetilstander. Nociseptive smerter skyldes stimulering av smertereseptorer (nociseptorer) i forbindelse med vevsødeleggelse eller stimuli fra en prosess som kan føre til vevsødeleggelse. Smerten kan skyldes direkte mekanisk stimulering av nociseptorer eller stimulering via kjemiske substanser som produseres i vevet pga. skaden eller den potensielle vevsødeleggelsen. Nociseptive smerter kan deles inn i somatiske og viscerale smerter. Somatiske nociseptive smerter kommer raskt og er ofte kraftige og vellokaliserte, som etter stikk eller kutt i huden. Viscerale nociseptive smerter fra indre organer kommer langsommere, oppleves verkende, er diffuse og vanskelige å lokalisere, ofte med smerte referert til kroppens overflate (som ved myokardinfarkt) (4). Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Målet for smertebehandling er å lindre smerten og bedre pasientens livskvalitet. Nociseptive smerter lindres vanligvis av ikke-opioide og opioide analgetika gitt systemisk. Ved større skader og etter større kirurgi kan imidlertid perifere eller neuraksiale blokkader som epidural være nødvendig for å gi tilstrekkelig lindring, særlig av dynamisk (bevegelsesuløst) smerte.

Ved lette til moderate smerter gir paracetamol, ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler (NSAID), lokal behandling med NSAID, lokalanestetika, immobilisering, elevasjon og nedkjøling oftest god lindring. Ikke-opioide analgetika kan gi tilstrekkelig analgesi ved mindre kirurgiske inngrep, og paracetamol og NSAID gir både sentral og perifer analgetisk effekt og reduserer opioidbehovet betydelig etter større operasjoner. Lokal- eller regionalanestetiske teknikker gjør det også mulig for pasienten å være helt eller delvis smertefri i oppvåkningsfasen og det postoperative forløp. Sårinfiltrasjon med lokalanestetikum (bupivakain eller ropivakain) reduserer opioidbehovet, spesielt ved inngrep i lysken, tonsillektomier og plastikkirurgiske inngrep. Forutsetningen er infiltrasjon også i dypere lag. Opioide analgetika er indisert ved akutte sterke smerter, f. eks.

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslor om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslor. For mer informasjon om metodevarslor, se [Om MedNytt](#).

postoperativt. Disse kan inndeles i svakere (kodein, tramadol) og sterkere opioider (alfentanil, buprenorfin, fentanyl, hydromorfon, ketobemidon, metadon, morfin, oksykodon, petidin, remifentanil, sufentanil, tapentadol). Den individuelle responsen på disse legemidlene er sterkt varierende. Dosering og regime må derfor nøye tilpasses behovet hos den enkelte pasient og justeres etter respons (smertelindring og bivirkninger). Opioidene skal som hovedregel brukes mot akutte, sterke smerter og krefrelaterte smerter, og terskelen bør være svært høy for å fortsette opioidbehandling utover 1-2 uker etter skader og operasjoner (4-6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen (smertebehandling), men med et annet virkestoff (se Nye metoder ID2017_074).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger en rekke internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7-17).

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).
- Det foreligger også et norsk metodevarsel om metoden (smertebehandling), men med andre virkestoffer (bupivakain i kombinasjon med meloksikam) (18).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon (N =antall deltagere) | Intervensjon | Kontrollgruppe | Utfallsmål | Studienavn og nummer* (fase) | Tidsperspektiv resultater |
|--|--|-------------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------|
| Pasienter (≥18 år) som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med lokalanestesi ved utskifting av kneledd (TKA) (N=245) | Bupivakain (liposom-formulering) (SKY0402) | Bupivakain HCl (Marcain) (IR) | Primært utfallsmål: smertelindring over 72 timer, målt ved hjelp av NRS-A | NCT00745290, SIMPLE TKA 311, Fase III | Avsluttet februar 2009 |
| Pasienter (≥18 år) som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med lokalanestesi ved fjerning av hemoroider (N=189) | Bupivakain (liposom-formulering) | Placebo | Primært utfallsmål: smertelindring over 72 timer, målt ved hjelp av NRS-R | NCT00890721, SKY0402C316, Fase III | Avsluttet november 2009 |
| Pasienter (≥18 år) som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med lokalanestesi ved korreksjon av stortåledd (N=193) | Bupivakain (liposom-formulering) | Placebo | Primært utfallsmål: smertelindring over 24 timer, målt ved hjelp av NRS-R | NCT00890682, SKY0402C317, Fase III | Avsluttet november 2009 |
| Pasienter (≥18 år) som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med lokalanestesi ved tanntrekking (N=166) | Bupivakain (liposom-formulering) | Placebo | Primært utfallsmål: smertelindring over 48 timer, målt ved hjelp av NRS-R | NCT02517905 402-C-329, Fase III | Avsluttet februar 2016 |
| Pasienter (≥18 år) som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med regionalanestesi ved lungekirurgi (posterolateral thoracotomia) (N=191) | Bupivakain (liposom-formulering) | Placebo | Primært utfallsmål: smertelindring over 72 timer, målt ved hjelp av NRS-R | NCT01802411, 402-C-322, Fase III | Avsluttet desember 2013 |
| Pasienter (≥18 år) som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med regionalanestesi ved utskifting av kneledd (TKA) (N=232) | Bupivakain (liposom-formulering) | Placebo | Primært utfallsmål: smertelindring over 72 timer, målt vha. VAS smerteintensitets score | NCT02713178, 402-C-326, Fase III | Avsluttet juli 2017 |

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremskaffer et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

| | | | | | |
|--|----------------------------------|---------|---|----------------------------------|---------------------|
| Pasienter (≥18 år) som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med regionalanestesi ved skulderkirurgi (TSA/RCR) (N=156) | Bupivakain (liposom-formulering) | Placebo | Primært utfallsmål: smertelindring over 48 timer, målt vha. VAS smerteintensitets score | NCT02713230, 402-C-327, Fase III | Avsluttet juli 2017 |
|--|----------------------------------|---------|---|----------------------------------|---------------------|

IR: Immediate release; NRS-A: Numeric Rating Scale of pain intensity scores with activity; NRS-R: Numeric Rating Scale of pain intensity scores at rest; RCR: Rotator Cuff Repair; TKA: total knee arthroplasty; TSA: Total Shoulder Arthroplasty; *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

| | | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny formulering av kjent virkestoff |
| Sikkerhet relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Kostnader/ressursbruk | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Kostnadseffektivitet | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/> | |
| Etikk | <input type="checkbox"/> | |
| Juridiske konsekvenser | <input type="checkbox"/> | |
| Annet | <input type="checkbox"/> | |

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

| | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/> |

Hovedkilder til informasjon

- 1) Bupivacaine: Exparel - Postoperative pain. (18. desember 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bupivacaine/>
- 2) Bupivacaine - EMEA/H/C/004586. EMA. (24.06.2019). Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-june-2019-meeting_en.pdf
- 3) Preparatomtale - Marcain injeksjonsvæske (bupivakain). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/SpC/0000-05745.pdf>
- 4) Smerter (T20). Norsk legemiddelhåndbok. (22.01.2019). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T20>
- 5) Postoperativ smertebehandling (T22.4.1). Norsk legemiddelhåndbok. (19.01.2016). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T22.4.1>
- 6) Retningslinjer for smertelindring. Den norske legeforening. 2009. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/PageFiles/44914/Retningslinjer%20smertebehandling%20dnlf.pdf>
- 7) Abildgaard JT, et al. (2019). Clinical Efficacy of Liposomal Bupivacaine: A Systematic Review of Prospective, Randomized Controlled Trials in Orthopaedic Surgery. JBJS Rev. 7(7), e8. Tilgjengelig fra: <https://insights.ovid.com/crossref?an=01874474-201907000-00006>
- 8) Kolade O, et al. (2019). Efficacy of liposomal bupivacaine in shoulder surgery: a systematic review and meta-analysis. J Shoulder Elbow Surg. 28(9), 1824-1834. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1058274619303246>
- 9) Liu Y, et al. (2019). The efficacy of liposomal bupivacaine compared with traditional peri-articular injection for pain control following total knee arthroplasty: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Musculoskeletal Disord. 20(1), 306. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599357/>
- 10) Yayac M, et al. (2019). The Efficacy of Liposomal Bupivacaine Over Traditional Local Anesthetics in Periarticular Infiltration and Regional Anesthesia During Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Arthroplasty. 34(9), 2166-2183. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540319304140>
- 11) Zhao B, et al. (2019). The efficacy of local liposomal bupivacaine infiltration on pain and recovery after Total Joint Arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 98(3), e14092. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370122/>
- 12) Kendall MC, et al. (2018). Liposome Bupivacaine Compared to Plain Local Anesthetics to Reduce Postsurgical Pain: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pain Res Treat. 2018, 5710169. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077608/>
- 13) Raman S, et al. (2018). Systematic review and meta-analysis of the efficacy of liposomal bupivacaine in colorectal resections. J Drug Assess. 7(1), 43-50. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032011/>
- 14) Sun H, et al. (2018). Do liposomal bupivacaine infiltration and interscalene nerve block provide similar pain relief after total shoulder arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Pain Res. 11, 1889-1900. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6151095/>
- 15) Yu ZX, et al. (2018). Effectiveness of liposome bupivacaine for postoperative pain control in total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 97(13), e0171. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895431/>
- 16) Hamilton TW, et al. (2017). Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. (8), CD011419. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011419.pub2/full>
- 17) Ma TT, et al. (2017). Liposomal bupivacaine versus traditional bupivacaine for pain control after total hip arthroplasty: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 96(25), e7190. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5484209/>
- 18) Bupivakaine/meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte. Metodevarsel LM nr 116 2019. (15.11.2019). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/bupivakaine-meloksikam-til-lokal-behandling-av-postoperativ-smerte>

Dato for første publisering 13.12.2019
Siste oppdatering 13.12.2019

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslere om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemiddel på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringplattform for metodevarslere. For mer informasjon om metodevarslere, se [Om MedNytt](#).

