

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupivacaïne HCl Baxter 2,5 mg/ml, oplossing voor injectie
Bupivacaïne HCl Baxter 5,0 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voor 2,5 mg/ml

Elke ml bevat 2,5 mg bupivacaïnehydrochloride-monohydraat.

Elke injectieflacon met 10 ml oplossing bevat 25 mg bupivacaïnehydrochloride-monohydraat.

Elke injectieflacon met 20 ml oplossing bevat 50 mg bupivacaïnehydrochloride-monohydraat.

Voor 5 mg/ml

Elke ml bevat 5 mg bupivacaïnehydrochloride-monohydraat.

Elke injectieflacon met 10 ml oplossing bevat 50 mg bupivacaïnehydrochloride-monohydraat.

Elke injectieflacon met 20 ml oplossing bevat 100 mg bupivacaïnehydrochloride-monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een heldere, kleurloze, waterige, steriele oplossing.

pH van de oplossing is tussen 4,0 - 6,5 en de osmolariteit is 290 mosmol/liter.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Chirurgische anesthesie bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.
- Acute pijnbestrijding bij volwassenen, peuters en kinderen ouder dan 1 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering kan variëren en is afhankelijk van het te verdoven gebied, de doorbloeding van het weefsel, het aantal neuronale segmenten dat geblokkeerd moet worden, individuele verdraagbaarheid en van de door de anesthesist gehanteerde techniek. Men dient de laagste dosis toe te dienen die nodig is om de gewenste anesthesie te bereiken. De duur van anesthesie met oplossingen van bupivacaïne is zodanig, dat voor de meeste indicaties een enkele dosis volstaat.

De maximale dosering dient bepaald te worden door de omvang en lichamelijke conditie van patiënt te evalueren, en daarin tevens de gebruikelijke mate van systemische absorptie op een specifieke injectieplaats mee te nemen. Tot op heden wijst de ervaring op een enkele dosis tot 150 mg bupivacaïnehydrochloride-monohydraat. Vervolgens kunnen elke 2 uur doses tot 50 mg toegediend worden. Tijdens een periode van vier uur mag de maximale dosis van 2 mg/kg niet overschreden worden.

Bij toepassing van langdurige blokkades door middel van een continu-infuus of bij herhaalde bolustoediening, moet rekening gehouden worden met de risico's van het bereiken van een toxische plasmaconcentratie.

De doseringen in de volgende tabel gelden als aanbevolen richtlijn voor gebruik bij een gemiddelde volwassene. Patiënt-gerelateerde variaties in aanvang en duur kunnen voorkomen. Voor jonge, oudere of verzwakte patiënten dienen deze doseringen verlaagd worden.

Aanbevolen doseringen voor volwassenen

	Conc. in mg/ml	Volume in ml	Dosis in mg	Aanvang na min.	Duur van effect in uren
Anesthesie bij chirurgische ingrepen					
Lumbale epidurale toediening ¹					
Operatie	5	15-30	75-150	15-30	2-3
Sectio caesarea	5	15-30	75-150	15-30	2-3
Thoracale epidurale toediening ¹					
Operatie	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5	5-10	25-50	10-15	2-3
Caudaal epiduraal blok ¹					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5	20-30	100-150	15-30	2-3

Uitgebreide zenuwblokkade² (bijv. plexus brachialis, femoraal, nervus ischiadicus)	5	10-35	50-175	15-30	4-8
Veldblok (bijv. beperkte zenuwblokkade en infiltratie)	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5	≤30	≤150	1-10	3-8
Acute pijnbestrijding					
Lumbale epidurale toediening					
Intermitterende injecties ³ (bijv. postoperatieve pijnbestrijding)	2,5	6-15 (min. interval 30 min.)	15-37,5 (min. interval 30 min.)	2-5	1-2
Continu-infuus ⁴	2,5	5-7,5/uur	12,5-18,8/uur	-	-
Thoracale epidurale toediening					
Continu-infuus ⁴	2,5	4-7,5/uur	10-18,8/uur	-	-
Intra-articulair blok⁶ (bijv. enkele injectie na knie-artroscopie)	2,5	≤40	≤100 ⁵	5-10	2-4 uur na wash-out
Veldblok (bijv. beperkte zenuwblokkade en infiltratie)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

- 1) Testdosis inbegrepen.
- 2) De dosering voor een uitgebreide zenuwblokkade dient aangepast te worden aan de toedieningsplaats en de lichaamsgesteldheid van patiënt.
Een interscalenus- en supraclaviculaire plexus brachialisblokkade kan, ongeacht het gebruikte lokaal anestheticum, gepaard gaan met een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen. Zie ook rubriek 4.4.
- 3) In totaal tot ≤500 mg/24 uur.
- 4) Deze oplossing wordt vaak gebruikt voor epidurale toediening in combinatie met een geschikt opiaat voor pijnbehandeling. In totaal tot ≤500 mg/24 uur.
- 5) Bij additionele toediening van bupivacaïne met een andere techniek bij dezelfde patiënt, mag de totale dosis van 150 mg niet overschreden worden.
- 6) Na het in de handel brengen zijn er meldingen gedaan van chondrolyse bij patiënten die postoperatief een intra-articulair continu-infuus met lokale anesthetica kregen. Bupivacaïne HCl Baxter is niet goedgekeurd voor continue intra-articulaire infusie (zie ook rubriek 4.4).

Over het algemeen vraagt anesthesie bij chirurgische ingrepen (bijv. epidurale toepassing) het gebruik van hogere concentraties en doses. Indien een minder sterk blok nodig is, is

het gebruik van een lagere concentratie geïndiceerd. Het volume van het gebruikte geneesmiddel beïnvloedt de mate van verspreiding van het anestheticum.

Om intravasculaire injectie te vermijden, moet voorafgaand en tijdens toediening van de hoofddosis herhaaldelijk worden geaspireerd. De hoofddosis moet langzaam of in stapsgewijze doses, met een snelheid van 25-50 mg/min geïnjecteerd worden. Daarbij worden de vitale functies van patiënt goed geobserveerd en is er constant mondeling contact met de patiënt. Bij injectie van een epidurale dosis, wordt een voorafgaande testdosis van 3-5 ml bupivacaïne met adrenaline (epinefrine) aanbevolen.

Onbedoelde intravasculaire injectie is herkenbaar aan een tijdelijk verhoogde hartslag, en onbedoelde intrathecale injectie aan de symptomen van een spinaalblok. Bij waarnemen van toxische symptomen dient de injectie direct gestopt te worden.

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 12 jaar

Pediatrische regionale anesthesie dient uitgevoerd te worden door gekwalificeerde clinici die bekend zijn met deze leeftijdscategorie en met de gebruikte techniek.

De doses in de tabel moeten gezien worden als richtlijnen voor pediatrisch gebruik, individuele aanpassingen zijn mogelijk. Voor kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak geleidelijke dosisverlaging noodzakelijk. Deze moet dan worden afgestemd op het ideale lichaamsgewicht. Voor factoren die van invloed zijn op specifieke bloktechnieken en voor individuele patiëntvereisten dient men de standaardhandboeken te raadplegen. De laagst mogelijke dosering om effectieve anesthesie te bereiken dient te worden gebruikt.

Aanbevolen doseringen voor kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 jaar

	Conc. in mg/ml	Volume in ml/kg	Dosis in mg/kg	Aanvang na min.	Duur van effect in uren
Acute pijnbestrijding (pre- en postoperatief)					
Caudale epidurale toediening	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbale epidurale toediening	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Thoracale epidurale toediening^{b)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Veldblok (bijv. beperkte zenuwblokkade en infiltratie)	2,5		0,5-2,0		
	5,0		0,5-2,0		

Perifere zenuwblokkade (bijv. ilioinguinaal/iliohypogastrisch)	2,5		0,5-2,0 ^{a)}		
	5,0		0,5-2,0 ^{a)}		

a) Aanvang en duur van de perifere zenuwblokkade is afhankelijk van het type blokkade en de toegediende dosis.

b) Thoracale epidurale blokkades moeten in stapsgewijze dosering toegediend worden, totdat het gewenste niveau van anesthesie bereikt is.

Bij kinderen dient de dosering berekend te worden op basis van het gewicht, tot max. 2 mg/kg.

Teneinde intravasculaire injectie te voorkomen, dient voorafgaand aan en tijdens toediening van de hoofddosis herhaaldelijk geaspireerd te worden. De hoofddosis dient langzaam en in stapsgewijze doses geïnjecteerd te worden, met name bij lumbale en thoracale epidurale toediening, waarbij de vitale functies van patiënt constant en nauwkeurig geobserveerd worden.

Peritonsilaire infiltratie is toegepast bij kinderen ouder dan 2 jaar met bupivacaïne 2,5 mg/ml in een dosis van 7,5–12,5 mg per tonsil.

Ilioinguinaal/iliohypogastrische blokkades zijn toegepast bij kinderen van 1 jaar of ouder met bupivacaïne 2,5 mg/ml in een dosering van 0,1–0,5 ml/kg, overeenkomend met 0,25–1,25 mg/kg. Kinderen van 5 jaar of ouder kregen bupivacaïne 5 mg/ml toegediend in een dosering van 1,25–2 mg/kg.

Voor penisblokkades is bupivacaïne 5 mg/ml gebruikt in een totale dosering van 0,2-0,5 ml/kg, overeenkomend met 1-2,5 mg/kg.

De veiligheid en effectiviteit van Bupivacaïne HCl Baxter bij kinderen jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld. Er zijn uitsluitend beperkte gegevens beschikbaar.

De veiligheid en effectiviteit van stapsgewijze epidurale bolusinjectie of continu-infusie zijn niet vastgesteld. Er zijn uitsluitend beperkte gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor epiduraal, intra-articulair, subcutaan of perineuraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Oplossingen van bupivacaïnehydrochloride zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amide-type.

Oplossingen van bupivacaïnehydrochloride zijn gecontra-indiceerd voor injectie in ontstoken of geïnfecteerde zones en voor intraveneus regionale anesthesie (Biers blok) en voor een paracervicaal blok bij obstetrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn meldingen van hartstilstand of overlijden bij gebruik van bupivacaïne voor epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkade. In sommige gevallen was reanimatie moeilijk of niet mogelijk, ondanks schijnbaar goede voorbereiding en behandeling.

Zoals ieder lokaal anestheticum kan bupivacaïne een acuut toxisch effect hebben op het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem als het gebruikt wordt voor lokale anesthesie resulterend in hoge bloedconcentraties van het geneesmiddel. Dit is met name het geval na onbedoelde intravasculaire toediening of injectie in zeer vaatrijke gebieden. In samenhang met hoge systemische concentraties bupivacaïne zijn ventriculaire aritmie, ventriculaire fibrillatie, plotselinge cardiovasculaire collaps en overlijden gemeld.

Bij gebruik van lokale of algehele anesthesie dient altijd geschikte reanimatieapparatuur beschikbaar te zijn. Overdosering of onbedoelde intraveneuze injectie kan toxische reacties geven met uitgesproken rusteloosheid, spiertrekkingen of convulsies gevolgd door coma met apneu en cardiovasculaire collaps.

Regionale of lokale anesthesie dient altijd uitgevoerd te worden in een goed toegeruste en bemande ruimte. De apparatuur en geneesmiddelen die nodig zijn voor monitoring en reanimatie in noodgevallen dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn. Patiënten bij wie een uitgebreide blokkade wordt toegepast, dienen in optimale conditie te zijn en er moet een infuuslijn zijn ingebracht voordat de blokkade wordt toegepast. De verantwoordelijke medicus moet de benodigde voorzorgen nemen om intravasculaire injectie te voorkomen (zie rubriek 4.2) en moet de benodigde opleiding hebben en vertrouwd zijn met het diagnosticeren en behandelen van neveneffecten, systemische toxiciteit en andere complicaties (zie rubriek 4.9).

Voor uitgebreide perifere zenuwblokkades kan in vaatrijke gebieden toediening van een groot volume lokaal anestheticum nodig zijn, vaak dicht bij grote vaten met een verhoogd risico op intravasculaire injectie en/of systemische absorptie. Dit kan leiden tot hoge plasmaconcentraties.

Regionale anesthesie is vaak de optimale anesthesietechniek, maar bij sommige patiënten moet extra worden opgelet om het risico op gevaarlijke bijwerkingen te verminderen:

- Ouderen en patiënten met een slechte algemene gezondheid.
- Patiënten met gedeeltelijk of volledig hartblok, vanwege het feit dat lokale anesthetica de geleiding in het myocard kunnen onderdrukken.
- Patiënten met een gevorderde leveraandoening of ernstig nierfalen.
- Patiënten in de latere fasen van een zwangerschap.
- Patiënten die behandeld worden met klasse III anti-aritmica (zoals amiodaron) moeten zorgvuldig worden geobserveerd en ECG-monitoring moet worden overwogen, omdat cardiale effecten additief kunnen zijn.

Bepaalde toepassingen van lokale anesthesie kunnen samengaan met ernstige bijwerkingen, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum:

- Centrale zenuwblokkades kunnen cardiovasculaire depressie veroorzaken, met name bij aanwezigheid van hypovolemie. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van epidurale anesthesie bij patiënten met een verminderde cardiovasculaire functie.
- In zeer zeldzame gevallen kunnen retrobulbaire injecties de craniale subarachnoïdale ruimte bereiken en tijdelijke blindheid, cardiovasculaire collaps, apneu, convulsies enz. veroorzaken. Dit moet onmiddellijk worden vastgesteld en behandeld.
- Retro- en peribulbaire injecties van lokale anesthetica brengen een klein risico op blijvende disfunctie van de oogspier met zich mee. De belangrijkste oorzaken zijn onder meer trauma en/of lokale toxische effecten op de spieren en/of zenuwen. De ernst van dergelijke weefselreacties hangt af van de mate van trauma, de concentratie van het lokale anestheticum en de duur van weefselblootstelling aan het lokale anestheticum. Net als bij andere lokale anesthetica dient daarom de laagste werkzame concentratie en dosis van het lokale anestheticum gebruikt te worden. Vasoconstrictoren kunnen weefselreacties verergeren en dienen uitsluitend te worden gebruikt indien geïndiceerd.
- Injecties in het hoofd- en nekgebied kunnen onbedoeld in een slagader worden toegediend. Dit kan zelfs bij lage doses leiden tot onmiddellijke cerebrale symptomen.
- Een paracervicaal blok kan soms leiden tot foetale bradycardie/tachycardie; zorgvuldige monitoring van de foetale hartfrequentie is noodzakelijk.
- Na het in de handel brengen zijn er meldingen gedaan van chondrolyse bij patiënten die postoperatief een intra-articulair continu-infuus met lokale anesthetica kregen. De meeste gemelde gevallen van chondrolyse betroffen het schoudergewricht. Vanwege diverse bijdragende factoren en inconsistentie in de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot het werkingsmechanisme is er geen causaliteit vastgesteld. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor Bupivacaïne HCl Baxter.

Hypotensie en bradycardie kunnen optreden als normaal fysiologisch fenomeen na sympathicus-blokkade met centrale zenuwblokkades. Epidurale anesthesie en spinale anesthesie kunnen leiden tot hypotensie en bradycardie. Het risico op dergelijke effecten kan worden beperkt, bijv. door een vasopressor te injecteren. Hypotensie dient onmiddellijk te worden behandeld met een intraveneus sympathicomimeticum, herhaald indien nodig.

De laagste dosis die leidt tot effectieve anesthesie dient te worden gebruikt. Herhaaldelijk injecteren van doses bupivacaïnehydrochloride kan vanwege trage geneesmiddelaccumulatie met elke dosis een significante verhoging van de bloedspiegel geven. De verdraagbaarheid is afhankelijk van de toestand van patiënt. Bij verzwakte, oudere en acuut zieke patiënten moet een lagere dosis gebruikt worden die in overeenstemming is met hun fysieke toestand. De maximale aanbevolen dosis mag niet worden overschreden.

De continue of herhaaldelijke toediening van dit product kan leiden tot cumulatieve toxiciteit en tachyfylaxie. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van bupivacaïnehydrochloride bij patiënten met epilepsie, een verstoorde cardiale geleiding of met lever- of nierschade.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van oplossingen van Bupivacaïne HCl Baxter bij personen met een bekende gevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen. Bij patiënten die allergisch zijn voor lokale anesthetica van het ester-type (procaïne, tetracaïne, benzocaïne, enz.) is geen kruisovergevoeligheid waargenomen voor middelen van het amide-type, zoals bupivacaïne.

Aangezien bupivacaïne wordt gemetaboliseerd in de lever, is voorzichtigheid geboden bij gebruik bij patiënten met een leveraandoening of slechte leverdoorbloeding (bijv. met ernstige shock).

Bij herhaalde injecties of langdurige infusies van bupivacaïne zijn leverfunctiestoornissen met reversibele verhoging van alanine-aminotransferase (ALAT), alkalische fosfatase en bilirubine waargenomen. Er is een verband gemeld tussen het gebruik van bupivacaïne en het ontwikkelen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI) in een klein aantal meldingen in literatuur, met name bij langdurig gebruik. De pathofysiologie van deze reactie is nog onduidelijk, maar bij onmiddellijke staking van het gebruik van bupivacaïne trad snel klinische verbetering op. Als tijdens toediening van bupivacaïne een afwijkende leverfunctie wordt gezien, moet het toedienen van het geneesmiddel gestaakt worden.

De dosering bij kinderen moet in overeenstemming zijn met hun leeftijd en gewicht.

Wanneer bupivacaïne wordt toegediend als intra-articulaire injectie, is voorzichtigheid geboden bij een vermoeden van recent ernstig intra-articulair trauma of wanneer er grote aangetaste oppervlakken in het gewricht zijn ontstaan als gevolg van de chirurgische verrichting, omdat hierdoor de absorptie versneld kan plaatsvinden en kan leiden tot een hogere plasmaconcentratie.

Pediatische patiënten

Het gebruik van bupivacaïne voor een intra-articulair blok bij kinderen van 1 tot 12 jaar is niet beschreven.

Het gebruik van bupivacaïne voor uitgebreide zenuwblokkade bij kinderen van 1 tot 12 jaar is niet beschreven.

Voor epidurale anesthesie moeten kinderen stapsgewijze doses toegediend krijgen in overeenstemming met hun leeftijd en gewicht, aangezien met name epidurale anesthesie op thoracaal niveau kan resulteren in ernstige hypotensie en ademhalingsproblemen.

Dit geneesmiddel bevat natrium.

Elke ml van de oplossing bevat 3,15 mg (0,14 mmol) natrium. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van bupivacaïne bij patiënten die andere lokale anesthetica krijgen of middelen die qua structuur gerelateerd zijn aan het amide-type lokale anesthetica (bijv. bepaalde anti-aritmica, zoals lidocaïne en mexiletine), aangezien de systemische toxische effecten additief zijn.

Specifieke studies m.b.t. interacties van bupivacaïne en klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron) zijn niet uitgevoerd, maar voorzichtigheid wordt geadviseerd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het is redelijk om aan te nemen dat een groot aantal zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd bupivacaïne toegediend hebben gekregen.

Er is geen bewijs van ongunstige effecten op de zwangerschap bij de mens. Er is echter geen systematisch onderzoek gedaan naar het gebruik van bupivacaïne vroeg in de zwangerschap en uit dieronderzoek is toxiciteit voor de reproductie gebleken (zie rubriek 5.3). Bupivacaïne HCl Baxter mag derhalve niet vroeg in de zwangerschap worden toegediend, tenzij de risico's opwegen tegen de voordelen.

Obstetrie

Oplossingen met bupivacaïne zijn gecontra-indiceerd voor het zetten van een paracervicaal blok in de verloskunde, omdat een paracervicaal blok foetale bradycardie kan veroorzaken (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Bupivacaïne wordt opgenomen in de moedermelk, maar in dermate kleine hoeveelheden dat er bij therapeutische dosering geen risico is voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van bupivacaïne op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bupivacaïne heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Naast het directe anesthesische effect kunnen lokale anesthetica een zeer licht effect hebben op de mentale vermogens en coördinatie, zelfs als er geen duidelijke centraal zenuwstelsel (CZS)-toxiciteit aanwezig is, en kunnen deze tijdelijk het voortbewegingsvermogen en de alertheid verminderen.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Bupivacaïne veroorzaakt dezelfde systemische toxiciteit als te zien is bij andere anesthetica. Het wordt veroorzaakt door hoge plasmaconcentraties als gevolg van te hoge dosering, snelle absorptie of, het meest voorkomend, onbedoelde intravasculaire injectie. Bij deze reacties zijn het CZS en het cardiovasculaire systeem betrokken. Reacties van het centraal zenuwstelsel worden gekenmerkt door gevoelloosheid van de tong, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, wazig zien en spiertrekkingen, gevolgd door sufheid, insulpen, bewusteloosheid en eventueel stilvallen van de ademhaling.

Cardiovasculaire reacties zijn onderdrukkend en worden gekenmerkt door hypotensie en myocarddepressie. Deze kunnen voortkomen uit hypoxie als gevolg van convulsies en apneu of een rechtstreeks effect zijn.

Bijwerkingen veroorzaakt door het geneesmiddel zelf zijn moeilijk te onderscheiden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (bijv. toename van bloeddruk, bradycardie),

gebeurtenissen die direct (bijv. zenuwtrauma) of indirect (bijv. epiduraal abces) zijn veroorzaakt door het aanprikken van de naald. Neurologische schade is een zeldzaam, maar bekend gevolg van regionale anesthesie, in het bijzonder bij epidurale en spinale anesthesie.

De incidentie van ongunstige neurologische reacties als gevolg van het gebruik van lokale anesthetica is zeer laag; neurologische reacties die zijn gezien, waren aanhoudende anesthesie, paresthesie, zwakheid, verlamming van de benen en verlies van sfinctercontrole. In zeldzame gevallen zijn bereidingen van lokale anesthetica in verband gebracht met allergische reacties (in het ernstigste geval anafylactische shock).

Tabel van bijwerkingen

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Classificatie frequentie	Ongunstige geneesmiddelreactie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties, anafylactische reactie/shock (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, duizeligheid
	Soms	Tekenen en symptomen van CZS-toxiciteit (convulsies, circumorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, hyperacusis, visuele stoornissen, bewustzijnsverlies, tremor, licht gevoel in hoofd, tinnitus, dysartrie)
	Zelden	Neuropathie, perifere-zenuwletsel, arachnoïditis, parese en paraplegie
Oogaandoeningen	Zelden	Diplopie
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Hartstilstand (zie rubriek 4.4), hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie (zie rubriek 4.4)
	Vaak	Hypertensie (zie rubriek 4.5)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Onderdrukte ademhaling

Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Vaak	Braken
Nier- en urine-wegaandoeningen	Vaak	Urineretentie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Onbedoelde intravasculaire injectie met lokale anesthetica kunnen direct (binnen enkele seconden tot minuten) systemische toxische reacties geven. In geval van overdosering treedt systemische toxiciteit later op (15-60 minuten na de injectie), vanwege de tragere toename van de bloedconcentratie van het lokale anestheticum.

Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties betreffen met name het centraal zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire systeem. Deze reacties worden veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum als gevolg van (onbedoelde) intravasculaire injectie, overdosering of uitzonderlijk snelle absorptie in zeer vaatrijke gebieden (zie rubriek 4.4). CZS-reacties zijn vergelijkbaar voor alle lokale anesthetica van het amide-type, terwijl het optreden van cardiale reacties meer afhankelijk is van het gebruikte geneesmiddel, zowel in kwantitatieve als kwalitatieve zin. Verschijnselen van CZS-toxiciteit treden in het algemeen op voorafgaand aan cardiovasculaire toxische effecten, tenzij de patiënt een algeheel anestheticum krijgt of sterk gesedeerd is met geneesmiddelen zoals benzodiazepine of barbituraat.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel betreft een geleidelijke respons met verschijnselen van toenemende ernst. De eerste symptomen zijn meestal circumorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, licht in het hoofd, hyperacusis, tinnitus en visusstoornissen. Dysartrie, spiertrekkingen en tremors zijn ernstiger en gaan vaak vooraf aan generaliseerde insulden. Deze verschijnselen moeten niet verward worden met neurotisch gedrag. Bewusteloosheid en grand mal convulsies kunnen volgen, qua duur variërend van een paar seconden tot enkele minuten. De insulden worden als gevolg van de toegenomen spieractiviteit kort daarop gevolgd door hypoxie en hypercarbie, met parallel daaraan de verstoorde ademhaling en mogelijk functieverlies van de ademhalingswegen. In ernstige gevallen kan apneu ontstaan. Acidose, hyperkaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie nemen toe en verlengen de toxische effecten van lokale anesthetica. Herstel vindt plaats door her-distributie van het lokale anestheticum uit het centrale zenuwstelsel en de daaropvolgende metabolisatie en excretie. Herstel kan snel gaan, tenzij grote hoeveelheden van het geneesmiddel geïnjecteerd werden.

Toxiciteit van het cardiovasculaire systeem kan voorkomen in ernstige gevallen en wordt in het algemeen voorafgegaan door verschijnselen van CZS-toxiciteit. Bij zwaar gesedeerde patiënten of patiënten onder algehele anesthesie kan het optreden van prodromale CZS-symptomen achterwege blijven. Hypotensie, bradycardie, aritmie en zelfs hartstilstand kunnen het gevolg zijn van hoge systemische concentraties lokale anesthetica, maar in zeldzame gevallen trad hartstilstand op zonder prodromale CZS-effecten.

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, echter, bij kinderen zijn de vroege signalen van lokale anesthesische toxiciteit soms moeilijk te detecteren als het blok gezet wordt tijdens sedatie of algehele anesthesie.

Behandeling van acute toxiciteit

Als er verschijnselen optreden van acute systemische toxiciteit moet de injectie met het lokaal anestheticum onmiddellijk gestopt worden.

Behandeling van een patiënt met systemische toxiciteit is gericht op het stoppen van insulden en het verzekeren van een goede zuurstofvoorziening, zo nodig met ondersteunende of gecontroleerde beademing. Indien er insulden optreden, dienen deze direct behandeld te worden door middel van intraveneuze injectie van thiopental or diazepam. Aanhoudende insulden kunnen de ademhaling en zuurstofvoorziening van de patiënt in gevaar brengen. In dit geval vereenvoudigt injectie van een spierontspanner (bijv. succinylcholine) de beademing en kan de zuurstofvoorziening worden gereguleerd. In dergelijke situaties moet tijdige endotracheale intubatie overwogen worden.

Zijn de insulden eenmaal onder controle en is een goede longventilatie verzekerd, dan is andere behandeling in het algemeen niet noodzakelijk. In geval van hypotensie moet echter intraveneus een vasopressor toegediend worden, bij voorkeur een met inotrope activiteit, bijv. efedrine.

Bij optreden van cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) moet adequate behandeling met intraveneuze vloeistoffen, een vasopressor, inotrope middelen en/of lipidenemulsie worden overwogen. De dosering bij kinderen moet in overeenstemming zijn met leeftijd en gewicht.

Bij stilvallen van de circulatie moet onmiddellijk cardiopulmonaire reanimatie gestart worden. Optimale zuurstofvoorziening, beademing en ondersteuning van de circulatie, evenals behandeling van acidose, zijn van levensbelang.

In geval er een hartstilstand optreedt kan voor een succesvol resultaat langdurige reanimatie nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale anesthetica; amiden,
ATC-code: N01BB01.

Bupivacaïne is een krachtig lokaal anestheticum van het amide-type met een lange werkingsduur. Het heeft een grotere invloed op sensorische dan op motorische zenuwen, en is ideaal voor analgesie zonder motorische blokkade.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij volwassenen bedraagt de terminale halfwaardetijd van bupivacaïne 3,5 uur. De maximale bloedconcentratie is afhankelijk van de injectieplaats en is het hoogst na een intercostale zenuwblokkade.

Niet zozeer de concentratie, maar met name de totale dosis is een bepalende factor voor pieken in de bloedspiegel.

Bupivacaïne wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever. Slechts 6% wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek bij kinderen is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek rond veiligheidsfarmacologie, acute en subchronische toxiciteit, geven niet-klinische gegevens geen aanwijzingen voor andere risico's dan die welke eerder in dit document genoemd.

De mutagene en carcinogene eigenschappen van bupivacaïne zijn niet vastgesteld. Bupivacaïne passeert de placenta. Bij onderzoek rond reproductietoxiciteit werd bij doses van bupivacaïne die vijf tot negen keer hoger waren dan de maximale aanbevolen dagelijkse dosering bij mensen, verminderde overleving waargenomen bij de nakomelingen van ratten en embryoletaliteit bij konijnen. Een studie met resusaapjes doet vermoeden dat gebruik van bupivacaïne tijdens de geboorte leidt tot veranderingen in postnataal gedrag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide 0,4% (voor pH-instelling)
Zoutzuur 0.85% (voor pH-instelling)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij verdunning met alkalische oplossingen kan bupivacaïne neerslaan en het mag niet verdund of gelijktijdig toegediend worden met natriumbicarbonaatinjecties. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na openen: direct gebruiken

Na verdunning: chemische en fysische stabiliteit na bereiding is aangetoond gedurende 36 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml injectieflacon type I van doorzichtig glas met sluiting van bromobutylerubber

20 ml injectieflacon type I van doorzichtig glas met sluiting van bromobutylerubber

Verpakkingsgrootten:

5 of 10 x 10 ml, oplossing voor injectie

1, 5 of 10 x 20 ml, oplossing voor injectie

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De oplossing/verdunning moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden.

Alleen heldere oplossingen waarin vrijwel geen deeltjes zichtbaar zijn, mogen gebruikt worden.

Alle ongebruikte oplossing dient verwijderd te worden.

Alle ongebruikte geneesmiddel en afvalmaterialen dienen overeenkomstig de lokale voorschriften vernietigd te worden.

Bupivacaïne is verenigbaar met 0,9% w/v Natriumchloride oplossing voor injectie, Ringer-lactaatoplossing en sufentanilcitraat 50 µg/ml.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bupivacaine HCl Baxter 2,5 mg/ml oplossing voor injectie: RVG 102423
Bupivacaine HCl Baxter 5 mg/ml oplossing voor injectie: RVG 102425

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juli 2010
Datum van laatste verlenging: 29 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.1 t/m 4.9, 5.1, 5.2, 6.4, 6.5, 6.6: 2 februari 2024