

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.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke ml van de oplossing bevat 3,15 mg natrium.

Voor een volledige lijst van de 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

Bestemd voor plaatselijke anesthesie via perifere zenuwblokkade(s). Eveneens voor centrale zenuwblokkade(s) (caudaal of epiduraal), dat wil zeggen bij gebruik door specialisten in situaties waarbij langdurige anesthesie noodzakelijk is. Bupivacaïne HCl Baxter is tevens geïndiceerd voor het verlichten van pijn tijdens de bevalling.

Pediatrische patiënten: Bupivacaïne HCl Baxter is geïndiceerd voor:

- Chirurgische anesthesie bij volwassenen en adolescenten
- 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 bolustoeediening, moet rekening gehouden worden met de risico's van het bereiken van een toxische plasmaconcentratie of het optreden van lokale zenuwbeschadiging.

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 in uren
Anesthesie bij chirurgische ingrepen					
Lumbale epidurale toediening					
Operatie	5	15-30	75-150	15-30	2-3
Sectio caesarea	5	15-30	75-150	15-30	2-3
Thoracale epidurale toediening					
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					
	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	50-150	10-30	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	2,5	4-7,5/uur	10-18,8/uur	-	-
Intra-articulair blok⁵ (bijv. na knie-artroscopie)	2,5	≤40	≤100	5-10	2-4 uur na wash-out
Veldblok (bijv. beperkte zenuwblokkade en infiltratie)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

N.B.:

- 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 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.

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.

Pediatische patiënten in de leeftijd van 1 tot 12 jaar

Pediatische 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.

Aanbevolen doseringen voor kinderen

	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

Bupivacaïne HCl Baxter is gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor bupivacaïnehydrochloride-monohydraat, lokale anesthetica van het amide-type of voor één van de hulpstoffen in rubriek 6.1.

Oplossingen van bupivacaïnehydrochloride-monohydraat zijn gecontra-indiceerd voor intraveneus regionale anesthesie (Biers blok) en voor een paracervicaal blok bij obstetrie.

Injectie van adrenaline-bevattende bupivacaïne in de buurt van eindarteriën (bijv. penisblokkade, Oberst blok) kunnen ischemische weefselnecrose veroorzaken.

In geval van epidurale anesthesie moet rekening gehouden worden met de volgende algemene contra-indicaties:

- actieve, acute aandoeningen van het centraal zenuwstelsel zoals meningitis, tumoren, poliomyelitis en intracraniale bloedingen;
- spinale stenose en actieve aandoeningen van de wervelkolom (bijv. spondylitis, tuberculose, tumoren) of recente trauma (bijv. fracturen);
- septicemie;
- pernicieuze anemie gepaard gaand met subacute beenmergdegeneratie;
- pyogene infectie van de huid op de injectieplek of de directe omgeving daarvan;
- cardiogene of hypovolemische shock;
- bloedstollingstoornissen of actueel gebruik van anticoagulantia.

NB: Bij pediatrische patiënten werden geen specifieke contra-indicaties gezien.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene voorzorgen en risico's bij het gebruik van bupivacaïne:

Er zijn meldingen van hartstilstand bij gebruik van bupivacaïne voor epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkade. Reanimatie daarbij was moeilijk, waarbij patiënt pas na langdurig reanimeren reageerde. In sommige gevallen bleek reanimatie echter niet mogelijk, ondanks schijnbaar goede voorbereiding en correcte 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. In samenhang met hoge systemische concentraties bupivacaïne zijn ventriculaire aritmie, ventriculaire fibrillatie, plotselinge cardiovasculaire collaps en overlijden gemeld.

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.

Voordat een zenuwblok wordt gezet, dient intraveneuze toegang bewerkstelligt te worden t.b.v. reanimatiedoeleinden. Clinici moeten op adequate en geschikte wijze opgeleid te zijn in de procedure, en moeten vertrouwd zijn met het diagnosticeren en behandelen van neveneffecten, systemische toxiciteit en andere complicaties (zie rubriek 4.9).

Bij gebruik van lokale of algehele anesthesie dient altijd geschikte reanimatieapparatuur beschikbaar te zijn. De verantwoordelijke medicus moet de benodigde voorzorgen nemen om intravasculaire injectie te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Overdosering of onbedoelde intraveneuze injectie kan toxische reacties geven.

Herhaaldelijk injecteren van doses bupivacaïnehydrochloride kan vanwege langzame productaccumulatie een significante verhoging van de bloedspiegel geven. 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.

Risicopatiënten en risico's gerelateerd aan bepaalde anesthesietechnieken

Patiënten die behandeld worden met klasse III anti-aritmica (zoals amiodaron) moeten goed geobserveerd worden, inclusief ECG-monitoring, vanwege het mogelijk optreden van cardiale effecten.

Lokale anesthetica van het amide-type zijn alleen in zeldzame gevallen in verband gebracht met allergische reacties (in het ernstigste geval een anafylactische shock).

Bij patiënten allergisch voor lokale anesthetica van het ester-type (procaïne, tetracaïne, benzocaïne, enz.) is geen kruisovergevoeligheid waargenomen voor middelen van het amide-type, zoals bupivacaïne.

Bij patiënten met een verminderde cardiovasculaire functie is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van lokale anesthetica voor epidurale anesthesie; zij zijn mogelijk minder goed in staat de functionele wijzigingen te compenseren die samenhangen met de vertraagde atrioventriculaire geleiding als gevolg van deze middelen.

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

De fysiologische effecten als gevolg van een centrale zenuwblokkade zijn sterker bij patiënten met hypotensie. Hypovolemische patiënten, ongeacht de oorzaak van de hypovolemie, kunnen tijdens epidurale anesthesie acuut ernstige hypotensie ontwikkelen. Derhalve moet epidurale anesthesie worden vermeden of voorzichtig uitgevoerd te worden bij patiënten met onbehandelde hypovolemie of een significant verstoorde veneuze circulatie.

Bij epidurale anesthesie met een lokaal anestheticum moet rekening gehouden worden met hypotensie en bradycardie, en adequate voorzorgen dienen genomen te worden. Voorbeelden hiervan zijn aanvulling van de bloedstroom met een kristalloïde of colloïdale-oplossing. Als hypotensie ontstaat, dient dit te worden behandeld met een vasopressor, zoals efedrine 10-15 mg intraveneus. Ernstige hypotensie kan het gevolg zijn van hypovolemie veroorzaakt door bloedingen of dehydratie, of aorta-cavale occlusie bij patiënten met massale ascites, grote abdominale tumoren of laat in de zwangerschap. Bij patiënten met decompensatio cordis moet uitgesproken hypotensie vermeden worden.

Hypovolemische patiënten, ongeacht de oorzaak van de hypovolemie, kunnen tijdens epidurale anesthesie acute en ernstige hypotensie ontwikkelen.

Epidurale anesthesie kan leiden tot intercostale verlamming en patiënten met pleurale effusie kunnen ademhalingsproblemen krijgen. In de postoperatieve periode kan septikemie het risico op intraspinale abcesvorming verlagen.

Bij injecteren van een lage dosis lokaal anestheticum in het hoofd en de nek, inclusief retrobulbare, dentale en ganglion cervicothoracicumblokkades, kan patiënt als gevolg van onbedoelde intra-arteriële injectie systemische toxiciteit ontwikkelen.

In zeer zeldzame gevallen kunnen retrobulbare injecties de craniale subarachnoïdale ruimte bereiken en aanleiding geven tot hevige/ernstige reacties, zoals tijdelijke blindheid, cardiovasculaire collaps, apneu en convulsies.

Retro- en peribulbare injecties van lokale anesthetica vormen een klein risico voor blijvende disfunctie van de oogspier. 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.

Speciale aandacht is geboden bij het injecteren van een lokaal anestheticum in ontstoken of geïnfecteerde zones.

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.

Pediatrische patiënten:

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

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.

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 ook rubriek 4.4).

Er zijn gevallen gemeld van ernstige hypotensie bij het zetten van een blok waarbij vermenging optrad van clonidine met lokale anesthetica zoals bupivacaïne. De combinatie met ketamine kan neurotoxiciteit veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkt aantal gegevens over het gebruik van bupivacaïne bij zwangerschap bij de mens. Dieronderzoek gaf blijk van geringere overleving van de jongen en ook van embryotoxische effecten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Bupivacaïne moet derhalve niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, 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.

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

Bupivacaïne HCl Baxter heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wel dient rekening gehouden te worden met eventuele duizeligheid en insulten.

4.8 Bijwerkingen

Ernstige systemische neveneffecten zijn zeldzaam, maar kunnen ontstaan door overdosering (zie rubriek 4.9) of onbedoelde intravasculaire injectie.

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. Uitgesproken acidose of hypoxie kan het risico op en de ernst van toxische reacties verhogen. Bij deze reacties zijn het centraal zenuwstelsel (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, insulten, bewusteloosheid en eventueel stilvallen van de ademhaling.

Cardiovasculaire reacties houden verband met depressie van het geleidingssysteem van hart en myocard, wat leidt tot afgenomen cardiale output, hartblok, hypotensie, bradycardie en soms tot ventriculaire aritmie, inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en hartstilstand. Gewoonlijk wordt dit voorafgegaan door of gaat dit gepaard met ernstige CZS-toxiciteit, bijv. insulten, maar in zeldzame gevallen trad hartstilstand op zonder prodromale verschijnselen van CZS-effecten.

Epidurale anesthesie kan op zichzelf al bijwerkingen geven, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum. Hierbij kan het gaan om hypotensie en bradycardie als gevolg van sympathische blokkade en/of vasovagaal flauwvallen.

In ernstige gevallen kan een hartstilstand optreden.

Onbedoelde subarachnoïdale injectie kan een zeer sterke spinale anesthesie geven, mogelijk met apneu en ernstige hypotensie als gevolg.

Neurologische schade is een zeldzaam, maar bekend gevolg van regionale anesthesie, in het bijzonder bij epidurale en spinale anesthesie. Dit is toe te schrijven aan verschillende oorzaken, zoals directe beschadiging van ruggenmerg of spinale zenuwen, anterieure spinale arterie-syndroom, injecteren van een irriterende vloeistof of injecteren van een niet-steriele oplossing. Dit kan leiden tot lokale zones van paresthesie of anesthesie, motorische zwakte, verlies van sfinctercontrole of paraplegie. Een enkele maal is dit blijvend.

Bij herhaalde injecties of langdurige infusies van bupivacaïne zijn leverfunctiestoornissen met reversibele verhoging van ASAT, ALAT of alkalische fosfatase en bilirubine waargenomen. Als tijdens behandeling met bupivacaïne een afwijkende leverfunctie wordt gezien, moet toedienen van het geneesmiddel gestaakt worden.

Bijwerkingen worden gepresenteerd volgens de systeem/orgaanklassen en frequentieconventie van MedDRA:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden (<1/10.000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak
Hartaandoeningen	Bradycardie	Vaak
Hartaandoeningen	Hartstilstand, aritmie	Zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie	Vaak
Ademhalingsstelselaandoeningen	Ademhalingsdepressie	Zelden
Oogaandoeningen	Diplopie	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties, anafylactische reacties/shock	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie, duizeligheid	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Verschijnselen van CZS-toxiciteit (insulten, circumorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, hyperacusie, wazig zien, bewusteloosheid, tremor, licht in het hoofd, tinnitus, dysartrie)	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Neuropathie, perifere zenuwshade, arachnoïditis	Zelden

Pediatrie 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.

Het melden van 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt 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 hetzelfde 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 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 gegeneraliseerde insulten. 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 insulten worden als gevolg van de toegenomen spieractiviteit kort daarop gevolgd door hypoxie en hypercapnie, 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.

Bij kinderen kunnen de eerste verschijnselen van toxiciteit van een lokaal anestheticum moeilijk te herkennen zijn als het blok wordt gezet tijdens 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 insulten en het verzekeren van een goede zuurstofvoorziening, zo nodig met ondersteunende of gecontroleerde beademing. Insulten dienen direct behandeld te worden met een intraveneuze injectie van een anticonvulsivum.

Aanhoudende insulten kunnen de ademhaling en zuurstofvoorziening van patiënt in gevaar brengen. In dergelijke situaties moet tijdige endotracheale intubatie overwogen worden.

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

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.

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

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.

Werkingsmechanisme:

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.

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 bij temperaturen onder 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 bromobutylrubber

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

Verpakkingsgrootten:

5 of 10 x 10 ml, oplossing voor injectie

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De oplossing/verdunding 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 Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) 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. NUMMER(S) 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/HERNIEUWING 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 rubrieken 9: 29 mei 2019
