

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie
Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2,5 mg/ml:

Elke ml bevat 2,5 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)
Elke 5 ml ampul bevat 12,5 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)
Elke 10 ml ampul bevat 25 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)
Elke 20 ml injectieflacon bevat 50 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

5 mg/ml:

Elke ml bevat 5 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)
Elke 2 ml ampul bevat 10 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)
Elke 4 ml ampul bevat 20 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)
Elke 5 ml ampul bevat 25 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)
Elke 10 ml ampul bevat 50 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)
Elke 20 ml injectieflacon bevat 100 mg bupivacaïnehydrochloride (als bupivacaïnehydrochloridemonohydraat)

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke ml Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie bevat 0,15 mmol (3,4 mg) natrium.
Elke ml Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie bevat 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze of vrijwel kleurloze oplossing.

De pH van de oplossing is 4,0 – 6,5

De osmolaliteit van de oplossing is 270 – 320 mosmol/kg H₂O

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bupivacaïne is geïndiceerd voor:

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

Bupivacaïne wordt gebruikt voor langdurige plaatselijke anesthesie zoals percutane infiltratie, intra-articulair blokkade, perifere zenuwblokkade(s) en centrale zenuwblokkade (caudaal of epiduraal). Bupivacaïne wordt ook gebruikt voor de verlichting van pijn tijdens de bevalling

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering kan variëren en hangt af van het te verdoven gebied, de doorbloeding van het weefsel, het aantal neuronale segmenten die geblokkeerd moeten worden, de individuele verdraagbaarheid en van de door de anesthesist gehanteerde techniek.

Ervaring tot op heden geeft een enkele dosis tot 150 mg bupivacaïnehydrochloride aan. Doses tot 50 mg elke 2 uur mogen opeenvolgend toegediend worden. Een maximale dosis van 2 mg/kg mag in een periode van vier uur niet worden overschreden.

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De volgende tabel geeft een handreiking voor de dosering van de algemeen toegepaste technieken bij een gemiddelde volwassene. De tabel geeft een gemiddeld doseringsbereik voor de dosis die nodig is. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd voor factoren die anesthesische technieken beïnvloeden, en voor de individuele behoefte van de patiënt.

Wanneer langdurige blokkades worden toegepast door middel van een continu infuus of bij herhaalde bolustoediening, moet men rekening houden met de risico's van het bereiken van een toxische plasmaconcentratie of het optreden van een lokale zenuwbeschadiging.

Bij de bepaling van de benodigde dosis is het van belang dat de arts op zijn/haar ervaring afgaat en kennis heeft van de lichamelijke toestand van de patiënt. De laagst mogelijke dosering om effectieve anesthesie te bereiken dient te worden gebruikt. Individuele variaties in aanvang en duur van de anesthesie komen voor.

Tabel 1 Dosisaanbevelingen voor volwassenen

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dosering mg	Inwer- king- treding min	Werkingsduur uur⁷⁾
CHIRURGISCHE ANESTHESIE					
Lumbaal epidurale toediening ¹⁾					
Chirurgie	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Lumbaal epidurale toediening ¹⁾					
Sectio caesarea	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Thoracaal epidurale toediening ¹⁾					
Chirurgie	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
Caudaal epiduraal blokkade ¹⁾					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
Grote zenuwblokkade ²⁾					
bv. brachiaal plexus, femoraal, sciatisch)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Veldblokkade					
(bv. kleine zenuwblokkades en infiltratie)	2,5	<60	<150	1-3	3-4

	5,0	≤30	≤150	1-10	3-8
ACUTE PIJNBESTRIJDING	Conc. mg/ml	Volume ml	Dosering mg	Inwerking- treding min	Werkingsduur uur ⁷⁾
Lumbaal epidurale toediening					
Intermitterende injecties ³⁾ (bv. postoperatieve pijnbestrijding)	2,5	6-15; minimum interval 30 min.	15-37,5; minimum interval 30 min.	2-5	1-2
Lumbaal epidurale toediening					
Continu infuus ⁴⁾	1,25	10-15 uur	12,5-18,8 uur	-	-
	2,5	5-7,5 uur	12,5-18,8 uur	-	-
Lumbaal epidurale toediening					
Continu infuus, pijnverlichting tijdens bevalling ⁴⁾	1,25	5-10 uur	6,25-12,5 uur	-	-
Thoracaal epidurale toediening					
Continu infuus ⁴⁾	1,25	5-10 uur	6,3-12,5 uur	-	-
	2,5	4-7,5 uur	10-18,8 uur	-	-
Intra-articulaire blokkade ⁶⁾					
(bv. eenmalige injectie na knie- arthroscopie)	2,5	≤40	≤100 ⁵⁾	5-10	2-4 uur na washout
Veldblokkade					
(bv. kleine zenuwblokkades en infiltratie)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

1) Dosering inclusief testdosis

2) De dosering voor een grote zenuwblokkade moet worden aangepast aan de toedieningsplaats en de toestand van de patiënt. Interscalene en supraclaviculaire brachiale plexusblokkades zouden met een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen in verband gebracht kunnen worden, ongeacht welk lokaal anestheticum toegepast is, zie ook rubriek 4.4.

3) In totaal ≤ 400 mg/24 uur

4) Deze oplossing wordt vaak gebruikt voor epidurale toediening in combinatie met een geschikt opioïd voor pijnbestrijding. In totaal ≤ 400 mg/24 uur.

5) Als additioneel bupivacaïne wordt gebruikt d.m.v. een andere techniek bij dezelfde patiënt, mag de totale dosering de limiet van 150 mg niet overschrijden.

6) Er zijn na het in de handel brengen meldingen van chondrolyse geweest bij patiënten die post-operatief een continu intra-articulair infuus met diverse lokale anesthetica kregen. Bupivacaïne is niet goedgekeurd voor deze indicatie (zie ook rubriek 4.4).

7) Bupivacaïne zonder adrenaline.

In het algemeen is voor anesthesie ten behoeve van chirurgische ingrepen (bv. epidurale toediening) het gebruik van hogere concentraties en doses nodig. Wanneer een minder sterk blok nodig is (bv. voor de behandeling van pijn tijdens de bevalling), is het gebruik van een lagere concentratie geïndiceerd. Het volume van het gebruikte geneesmiddel beïnvloedt de mate van spreiding van het anestheticum.

Om intravasculaire injectie te vermijden, moet vóór en tijdens toediening van de hoofddosis herhaaldelijk worden geaspireerd. De hoofddosis moet langzaam of in oplopende doses, met een snelheid van 25-50 mg/min geïnjecteerd worden, waarbij de vitale functies goed geobserveerd moeten worden en er aanhoudend mondeling contact met de patiënt moet zijn. Een onbedoelde intravasculaire injectie is herkenbaar aan een tijdelijke toename van de hartfrequentie. Een onbedoelde intrathecale injectie is herkenbaar aan de symptomen van een spinaal blok. Wanneer toxische symptomen worden waargenomen, moet de injectie direct gestopt worden. (Zie rubriek 4.8.1)

Ervaring heeft geleerd dat een hoeveelheid van 400 mg toegediend over 24 uur goed wordt verdragen door een gemiddelde volwassene.

Pediatrische patiënten van 1 tot 12 jaar

Regionale anesthesie bij kinderen moet uitgevoerd worden door gekwalificeerde artsen die bekend zijn met deze patientenpopulatie en de techniek.

De doseringen in de tabel dienen te worden beschouwd als leidraad voor gebruik bij kinderen. Individuele variaties treden op. Een geleidelijke dosisvermindering is nodig bij kinderen met hoog lichaamsgewicht door vochtretentie en dient gebaseerd te zijn op het ideale lichaamsgewicht. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd voor factoren die anesthesische technieken beïnvloeden, en voor de individuele behoefte van de patiënt.

De laagst mogelijke dosering om effectieve analgesie te bereiken dient te worden gebruikt.

Tabel 2 Doseringaanbevelingen voor kinderen van 1 tot 12 jaar

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dosering mg/kg	Inwerking- treding min	Werkings- duur uur
ACUTE PIJNBESTRIJDING (per- en postoperatief)					
Caudaal epidurale toediening	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbaal epidurale toediening	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Thoracaal epidurale toediening ^{a)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

Veldblokkade (bv. kleine zenuwblokkades en infiltratie)	2,5		0,5- 2,0		
	5,0		0,5- 2,0		
Perifere zenuwblokkade bv. ilioinguinaal- iliohypogastrisch)	2,5		0,5- 2,0	b)	
	5,0		0,5- 2,0	b)	

- a) Thoracaal epidurale blokkades moeten gegeven worden door toenemende dosering totdat het gewenste niveau van anesthesie bereikt is.
- b) De aanvang en duur van de perifere zenuwblokkades hangt af van het type blokkade en de toegediende dosis

Bij kinderen moet de dosering worden berekend op basis van gewicht tot 2 mg/kg.

Om intravasculaire injectie te voorkomen, moet aspiratie worden herhaald voorafgaand aan en tijdens de toediening van de belangrijkste dosis. Dit moet langzaam worden geïnjecteerd in oplopende doseringen, met name in de lumbale en thoracale epidurale routes, de vitale functies van de patiënt moeten constant en nauwkeurig worden geobserveerd.

Bij kinderen ouder dan 2 jaar is peritonsillaire infiltratie uitgevoerd met bupivacaïne 2,5 mg/ml met een dosering van 7,5-12,5 mg per tonsil.

Bij kinderen van 1 jaar en ouder zijn ilioinguinale-iliohypogastrische blokkades uitgevoerd met bupivacaïne 2,5 mg/ml met een dosering van 0,1-0,5 mg/kg, overeenkomend met 0,25-1,25 mg/kg. Kinderen van 5 jaar en ouder kregen bupivacaïne 5 mg/ml met een dosering van 1,25-2 mg/kg.

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

De veiligheid en werkzaamheid van Bupivacaïne Accord met of zonder adrenaline bij kinderen jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van intermitterende epidurale bolusinjectie of continue infusie zijn niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor lokale anesthetica van het amidetype of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- intraveneuze regionale anesthesie (Bier's blok).
- obstretische paracervicale blokkade.

Aan epidurale anesthesie op zich, ongeacht het lokale anestheticum dat wordt gebruikt, zijn contra-indicaties verbonden, waaronder:

- actieve, acute aandoeningen van het centraal zenuwstelsel zoals meningitis, poliomyelitis, and intracraniale bloedingen, subacute degeneratie van het beenmerg als gevolg van pernicious anemie, bloedvergiftiging (septikemie), recent spinaal trauma en cerebrale en spinale tumoren
- tuberculose van de wervelkolom

- pyogene infectie van de huid op de plaats van de lumbaalpunctie of in de naaste omgeving ervan
- cardiogene of hypovolemische shock
- bloedstollingsstoornissen of voortdurend gebruik van anticoagulantia

Oplossingen van bupivacaïnehydrochloride zijn gecontra-indiceerd voor injectie in ontstoken of geïnfecteerde gebieden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn meldingen van hartstilstand bij het gebruik van bupivacaïne bij epidurale anesthesie of bij perifere zenuwblokkade, waarbij reanimatie moeilijk is geweest en waarbij de patiënt pas na langdurig reanimeren reageerde. In sommige gevallen is reanimatie niet mogelijk gebleken ondanks kennelijk goede voorbereiding en goede behandeling.

Zoals ieder lokaal anestheticum kan bupivacaïne acute toxische effecten op het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem hebben wanneer het wordt toegepast voor lokale anesthesische behandelingen die resulteren in hoge bloedconcentraties van het geneesmiddel. Dit is speciaal het geval na onbedoelde intravasculaire toediening of injectie in goed doorbloede gebieden. Ventriculaire aritmie, ventrikelfibrilleren, plotselinge cardiovasculaire collaps en overlijden zijn gemeld in verband met hoge systemische concentraties bupivacaïne.

Geschikte reanimatieapparatuur moet aanwezig zijn wanneer lokale of algehele anesthesie wordt gegeven. De verantwoordelijke arts moet de noodzakelijke voorzorgen nemen om intravasculaire injectie te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Voordat een zenuwblok wordt gezet, moet voor intraveneuze toegang voor reanimatiedoeleinden worden gezorgd. Clinici dienen adequaat en toepasselijk in de procedure opgeleid te zijn en moeten vertrouwd zijn met de diagnose en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties (zie rubriek 4.8 en 4.9).

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

Overdosering of onbedoelde intraveneuze injectie kan toxische reacties geven.

Herhaalde injecties van bupivacaïnehydrochloride kunnen bij elke herhaalde dosis een significante verhoging van de bloedspiegel geven vanwege de langzame accumulatie van het middel. Verdraagbaarheid hangt af van de toestand van de patiënt.

Hoewel regionale anesthesie doorgaans de optimale anesthesische techniek is, is speciale aandacht nodig bij sommige patiënten om het risico op gevaarlijke bijwerkingen zoveel mogelijk te verminderen:

- Ouderen en patiënten in een slechte algehele conditie moeten lagere doses krijgen overeenkomstig hun lichamelijke toestand.
- Patiënten met een partieel of totaal AV-blok - aangezien lokale anesthetica een vertragend effect op de geleiding kunnen hebben
- Bupivacaïnehydrochloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie of bij patiënten met gevorderde leverziekte of ernstige nierinsufficiëntie
- Patiënten in het laatste stadium van de zwangerschap

- patiënten die met anti-aritmica klasse III worden behandeld (bijv. amiodaron) moeten onder streng toezicht en ECG-bewaking worden gehouden, omdat additieve effecten op het hart kunnen optreden.

Bij patiënten die allergisch zijn voor lokale anesthetica van het ester-type (procaïne, tetracaïne, benzocaïne etc.) is geen kruisovergevoeligheid gebleken voor die van het amide-type, zoals bupivacaïne.

Sommige lokaal anesthesische technieken kunnen in verband gebracht worden met ernstige bijwerkingen, onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum.

- Lokale anesthetica moeten voorzichtig worden gebruikt voor epidurale anesthesie bij patiënten met een verminderde cardiovasculaire functie, aangezien zij mogelijk minder goed in staat zijn de functionele veranderingen in verband met de vertraging van de atrioventriculaire geleiding die door deze geneesmiddelen wordt veroorzaakt, te compenseren.

- De fysiologische effecten veroorzaakt door een centrale neurale blokkade zijn sterker bij patiënten met hypotensie. Hypovolemische patiënten kunnen, ongeacht de oorzaak van de hypovolemie, acuut een ernstige hypotensie ontwikkelen tijdens een epidurale anesthesie. Epidurale anesthesie moet daarom worden vermeden of voorzichtig worden uitgevoerd bij patiënten met onbehandelde hypovolemie of een significant gestoorde veneuze bloedstroom.

- In zeer zeldzame gevallen kunnen retrobulbaire injecties de craniale subarachnoïdale ruimte bereiken en tijdelijke blindheid, cardiovasculaire collaps, apneu en convulsies veroorzaken.

- Retro- en peribulbaire injecties van lokale anesthetica vormen een klein risico voor een blijvende disfunctie van de oogspier. Tot de primaire oorzaken behoren trauma en/of lokale toxische effecten op spier- en/of zenuwweefsel. De ernst van dergelijke weefselreacties hangt af van de mate van trauma, de concentratie van het lokale anestheticum en de duur van blootstelling van het weefsel aan het lokale anestheticum. Daarom dient, net als bij alle lokale anesthetica, de laagste werkzame concentratie en dosis van het lokale anestheticum te worden gebruikt.

- Vasoconstrictoren kunnen weefselreacties versterken en dienen alleen op indicatie gebruikt te worden.

- Wanneer een kleine dosis van een lokaal anestheticum geïnjecteerd wordt in het hoofd en de nek, met inbegrip van retrobulbaire, dentale en ganglion stellatum blokkades, dan kan zich een systemische toxiciteit ontwikkelen als gevolg van onbedoelde intra-arteriële injectie.

- Injectie van adrenaline bevattende bupivacaine in gebieden van einde van arteriën (bv. Penis blokkade Oberst blok) kunnen ischemische weefsel necrose veroorzaken

- Er zijn na het in de handel brengen meldingen van chondrolyse geweest bij patiënten die post-operatief een continu intra-articulair infuus met diverse lokale anesthetica kregen. De meerderheid van de gerapporteerde gevallen van chondrolyse had betrekking op het schoudergewricht. Aangezien er meerdere factoren zijn die hiertoe bijdragen en er over het werkingsmechanisme in de wetenschappelijke literatuur geen consistentie is, is de causaliteit niet vastgesteld. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor bupivacaïne.

Bij epidurale anesthesie met een lokaal anestheticum moet rekening gehouden worden met hypotensie en bradycardie en zal men adequate voorzorgen moeten nemen. Als hypotensie ontstaat, dient dit direct te worden behandeld met een intraveneus sympathicomimeticum, zo nodig te herhalen. Ernstige hypotensie kan het gevolg zijn van hypovolemie veroorzaakt door bloedingen of dehydratie, of een aorta-cavale occlusie bij patiënten met massieve ascites, grote abdominale tumoren of laat in de zwangerschap. Bij patiënten met decompensatio cordis moet uitgesproken hypotensie voorkomen worden.

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

Epidurale anesthesie kan een intercostale verlamming veroorzaken en patiënten met pleurale effusie kunnen ademhalingsproblemen krijgen. Bloedvergiftiging kan het risico van intraspinale abcesvorming in de post-operatieve periode doen toenemen.

Als bupivacaïne wordt toegediend als intra-articulaire injectie, is voorzichtigheid geboden als een recent intra-articulair trauma vermoed wordt of als extensief ruwe oppervlakten binnen het gewricht zijn gemaakt als gevolg van de chirurgische ingreep. De absorptie kan versneld zijn en dit kan leiden tot hogere plasmaconcentraties.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bupivacaïnehydrochloride is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 1 jaar. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

Het gebruik van bupivacaïne voor intra-articulaire blokkade bij kinderen van 1 tot 12 jaar is niet gedocumenteerd.

Het gebruik van bupivacaïne voor grote zenuwblokkades bij kinderen van 1 tot 12 jaar is niet gedocumenteerd.

Epidurale anesthesie dient bij kinderen te worden gegeven in oplopende doseringen in verhouding tot hun leeftijd en gewicht, omdat in het bijzonder epidurale anesthesie op een thoracaal niveau kan leiden tot ernstige hypotensie en respiratoire aandoeningen.

Elke ml oplossing voor injectie bevat ongeveer 0,15 mmol natrium (als de 2,5 mg/ml sterkte wordt gebruikt) of 0,14 mmol natrium (als de 5 mg/ml sterkte wordt gebruikt). Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bupivacaïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die tevens behandeld worden met andere lokale anesthetica of andere geneesmiddelen die structureel verwant zijn met lokale anesthetica van het amidetype, zoals bepaalde anti-aritmica (zoals lidocaïne en mexiteline), aangezien de systemisch toxische effecten additief zijn.

Specifieke interactie studies met bupivacaïne en klasse III anti-aritmica (bijvoorbeeld amiodaron) zijn niet gedaan, maar voorzichtigheid wordt aanbevolen. (Zie rubriek 4.4.)

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd. Er zijn geen bekende interacties bij pediatrische patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van bupivacaïne bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bupivacaïne mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Bijwerkingen in de foetus als gevolg van lokale anesthetica, zoals bradycardie, acidose en onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, treden het duidelijkst op bij paracervicaal blok.

Dergelijke effecten kunnen te wijten zijn aan het feit dat het anestheticum in hoge concentraties in de foetus worden teruggevonden (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Bupivacaïne wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar in dermate kleine hoeveelheden dat er bij therapeutische dosering geen risico is voor het kind. Daarom mag de borstvoeding na toediening van een lokaal anestheticum worden voortgezet.

Vruchtbaarheid

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

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

Bupivacaïne heeft weinig invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Naast het direct lokaal anesthetische effect, kunnen lokaal anesthetica een zeer gering effect op de mentale functies en het coördinatievermogen uitoefenen - ook zonder dat duidelijke verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel aanwezig zijn - waardoor tijdelijk de motoriek en de alertheid kunnen worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Een onbedoelde sub-arachnoïdale injectie kan een zeer sterke spinale anesthesie geven, mogelijk met apneu en ernstige hypotensie.

Het bijwerkingenprofiel van bupivacaïne is vergelijkbaar met dat van andere lang werkende lokale anesthetica. Het is moeilijk vast te stellen of bijwerkingen alleen door het geneesmiddel worden veroorzaakt of door de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (zoals bloeddrukdaling, bradycardie), of door directe (zenuwbeschadiging) of indirecte (epiduraal abces) bijwerkingen door het inbrengen van de naald.

Neurologische schade wordt zelden waargenomen, maar is wel een bekende consequentie van locale anesthesie, met name van epidurale en spinale anesthesie. Deze zijn toe te schrijven aan verschillende oorzaken, zoals directe beschadiging van ruggenmerg of spinale zenuwen, anterieure spinale arterie syndroom, injectie van een irriterende vloeistof of een injectie van een niet-steriele oplossing. Dit kan leiden tot lokale gebieden van paresthesie of anesthesie, motorische zwakte, verlies van controle over de sfincter of paraplegie. Een enkele maal is dit blijvend.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen waarvan op grond van klinisch onderzoek met vergelijkbare geneesmiddelen en postmarketing ervaring vermoed wordt dat ze mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling met bupivacaïne, worden hieronder per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie weergegeven. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem / orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties, anafylactische reacties/shock (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, duizeligheid
	Soms	Tekenen en symptomen van toxiciteit

		van het centraal zenuwstelsel (convulsies, paresthesie rond de mond, gevoelloosheid van de tong, hyperacusis, visusstoornissen, bewusteloosheid, tremor, lichthoofdigheid, tinnitus, dysartrie, spiertrekkingen)
	Zelden	Neuropathie, beschadiging van perifere zenuwen, arachnoïditis, parese en paraplegie
Oogaandoeningen	Zelden	Dubbelzien
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Hartstilstand (zie rubriek 4.4), aritmie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie (zie rubriek 4.4)
	Vaak	Hypertensie (zie rubriek 4.5)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Ademhalingsdepressie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie

Leverfunctiestoornissen met reversibele toename van SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) of alkalische fosfaten en bilirubine, zijn waargenomen bij herhaalde injecties of langdurige infusies met bupivacaïne. Wanneer er tijdens de behandeling met bupivacaïne afwijkingen in de leverfunctie worden waargenomen, moet worden gestopt met het lokaal anestheticum.

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, hoewel bij kinderen vroege signalen van lokale anesthesische toxiciteit mogelijk moeilijk te detecteren zijn in gevallen waarin de blokkade gegeven wordt tijdens algehele anesthesie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Een onbedoelde intravasculaire injectie van lokale anestetica kan onmiddellijk (binnen enkele seconden tot een paar minuten) systemische toxiciteit veroorzaken. Bij een overdosering treden de tekenen van toxiciteit verlaat op (15-60 minuten na injectie) als gevolg van de langzamere toename van de bloedconcentraties van het lokaal anestheticum.

Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties betreffen primair het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem. Deze reacties worden veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum, die het gevolg zijn van een (onbedoelde) intravasculaire injectie, overdosis of bijzonder snelle absorptie in zeer vaatrijke gebieden (zie rubriek 4.4). Reacties van het centraal zenuwstelsel zijn gelijk voor alle lokale anestetica van het amide-type, terwijl het optreden van cardiale reacties meer in verband staat met het gebruikte geneesmiddel, zowel kwantitatief als kwalitatief.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel is een gegradeerde respons met verschijnselen van oplopende ernst. De eerste symptomen zijn meestal lichthoofdigheid, circumorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, hyperacusis, tinnitus en visusstoornissen. Dysartrie, spiertrekkingen en tremoren zijn ernstiger en gaan vaak vooraf aan gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen moeten niet aangezien worden voor neurotisch gedrag. Bewusteloosheid en grand mal convulsies kunnen volgen, die van een paar seconden tot enkele minuten kunnen duren. Hypoxie en hypercapnie volgen snel na de convulsies als gevolg van de toename van de spieractiviteit, samen met de ademhalingsstoornis en mogelijk verlies van de functie 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 herdistributie van het lokale anestheticum uit het centrale zenuwstelsel met daaropvolgende metabolisatie en excretie. Herstel kan snel gaan, behalve als grote hoeveelheden van het geneesmiddel zijn geïnjecteerd.

Toxiciteit van het cardiovasculaire systeem komt voor in ernstige gevallen en wordt in het algemeen voorafgegaan door verschijnselen van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel. Bij patiënten die sterk geseedeerd zijn of een algehele anesthesie gekregen hebben, kunnen prodromale symptomen van het centraal zenuwstelsel afwezig zijn. Hypotensie, bradycardie, aritmie en zelfs hartstilstand kunnen het gevolg zijn van hoge systemische concentraties van lokale anesthetica, maar in zeldzame gevallen is hartstilstand opgetreden zonder prodromale effecten op het centraal zenuwstelsel.

Bij kinderen kunnen de eerste verschijnselen van toxiciteit van een lokaal anestheticum moeilijk te herkennen zijn wanneer het blok gegeven wordt tijdens een algehele anesthesie.

Behandeling van acute toxiciteit

Wanneer er verschijnselen zijn van een 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 convulsies en een goede zuurstofvoorziening, zonodig met ondersteunde of gecontroleerde beademing. Indien convulsies optreden, moeten deze onmiddellijk worden behandeld door middel van intraveneuze toediening van een anticonvulsivum.

Aanhoudende convulsies kunnen een gevaar vormen voor de ademhaling en de zuurstofvoorziening van de patiënt. In dat geval vergemakkelijkt een injectie van een spierrelaxans de ademhaling en kan de zuurstofvoorziening worden gecontroleerd. Een tijdige endotracheale intubatie moet in zulke situaties overwogen worden.

Wanneer de convulsies onder controle zijn en een goede ventilatie van de longen is verzekerd, is een andere behandeling doorgaans niet noodzakelijk. Wanneer er echter sprake is van hypotensie, moet een vasopressor, bij voorkeur met inotrope activiteit, bijv. efedrine, intraveneus worden gegeven.

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

Wanneer er sprake is van cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie), dient een geschikte behandeling met intraveneuze toediening van vocht, vasopressor, inotrope middelen en/of lipidenemulsie te worden overwogen. Kinderen dienen doses te krijgen die in verhouding staan tot hun leeftijd en gewicht.

Indien er als gevolg van de behandeling met bupivacaïne een hartstilstand optreedt, kan het zijn dat elektrische defibrillatie geen effect heeft. In dat geval moet langdurige, krachtige reanimatie worden toegepast.

Hoge of totale spinale blokkade tijdens epidurale anesthesie die ademhalingsverlamming en hypotensie veroorzaken, moeten worden behandeld door de luchtwegen open te maken en te houden en zuurstof toe te dienen door middel van ondersteunde of gecontroleerde beademing.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Bupivacaïnehydrochloride is een langwerkend lokaal anestheticum van het amidetype met zowel anesthesische als analgetische werkzaamheid. In hoge doses geeft het chirurgische anesthesie, terwijl het in lagere doses sensibele blokkade (analgesie) geeft met een minder uitgesproken motorische blokkade.

Aanvang en duur van de lokaal anesthesische werking van bupivacaïne zijn afhankelijk van de plaats van toediening en de dosering.

Zoals andere lokaal anesthetica veroorzaakt bupivacaïne een reversibele blokkade van de impulsgeleiding langs de zenuwbanen door vermindering van de permeabiliteit voor natriumionen van de membraan van de zenuwcel. De natriumkanalen van de zenuwcelmembraan worden gezien als een receptor voor lokaal anesthesische moleculen.

Als gevolg hiervan wordt de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met als resultaat een reversibele plaatselijke gevoelloosheid. Als te grote hoeveelheden van het geneesmiddel in de systemische circulatie terechtkomen, kunnen symptomen van toxiciteit optreden in het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.9) gaat meestal vooraf aan cardiovasculaire bijwerkingen, aangezien toxiciteit van het centrale zenuwstelsel bij lagere plasmaconcentraties optreedt. De directe effecten van lokale anesthetica op het hart zijn onder andere vertraagde geleiding, negatieve inotropie en uiteindelijk hartstilstand.

Indirecte cardiovasculaire effecten (hypotensie, bradycardie) kunnen optreden na epidurale toediening, afhankelijk van de mate van sympathische blokkade.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bupivacaïne heeft een pKa van 8,2 en een partiticoëfficiënt van 346 (25°C n-octanol/fosfaatbuffer pH 7,4). De farmacologische activiteit van de metabolieten is minder dan die van bupivacaïne.

De plasmaconcentratie van bupivacaïne is afhankelijk van de dosis, de toedieningsweg en de doorbloeding van de injectieplaats.

Bupivacaïne wordt volledig en bifasisch geabsorbeerd vanuit de epidurale ruimte met halfwaardetijden in de orde van grootte van respectievelijk 7 minuten en 6 uur. De langzame absorptie is de snelheidsbepalende factor in de eliminatie van bupivacaïne. Dit verklaart waarom de schijnbare terminale halfwaardetijd langer is na epidurale toediening dan na intraveneuze toediening.

Distributie en Eliminatie

Bupivacaïne heeft een totale plasmaklaring van 0,58 liter/min, verdeelingsvolume (steady state) van 73 liter, een terminale halfwaardetijd van 2,7 uur en een intermediaire hepatische extractie ratio van 0,38 na i.v. toediening. Het wordt met name gebonden aan alpha-1-zuur glycoproteïne in plasma, met een plasmabinding van 96%. Klaring van bupivacaïne vindt voornamelijk plaats via metabolisme in de lever en het is gevoeliger voor veranderingen in de intrinsiek hepatische enzymfunctie dan van de doorbloeding van de lever.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen is de farmacokinetiek gelijk aan die van volwassenen.

Tijdens continue epidurale infusie werd een significant hogere plasmaconcentratie gezien. Dit houdt verband met een postoperatieve verhoging van het gehalte aan alfa 1-zuur glycoproteïne. De ongebonden, d.w.z. farmacologisch werkzame concentratie is voor en na de ingreep gelijk.

Bupivacaïne passeert gemakkelijk de placenta, waardoor een evenwicht van vrij geneesmiddel zal ontstaan. De graad van plasmabinding is in de foetus lager dan bij de moeder, wat kan resulteren in lagere totale plasmaconcentraties in de foetus dan in de moeder.

Bupivacaïne wordt uitgebreid in de lever gemetaboliseerd, voornamelijk door aromatische hydroxylering tot 4-hydroxy-bupivacaïne en N-dealkylering tot PPX, beide worden gemedieerd door cytochroom P450 3A4. Ongeveer 1% van de bupivacaïne wordt binnen 24 uur onveranderd in de urine uitgescheiden en ongeveer 5% als PPX. De plasmaconcentraties van PPX en 4-hydroxy-bupivacaïne tijdens en na continue toediening van bupivacaïne zijn laag in vergelijking tot die van het oorspronkelijke geneesmiddel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventionele studies naar de veiligheidsfarmacologie en acute en subchronische toxiciteit wijzen niet-klinische gegevens geen speciaal risico uit, naast de risico's die elders in dit document reeds vermeld zijn.

Het mutagene en carcinogene potentieel van bupivacaïne is niet vastgesteld.

Bupivacaïne passeert de placenta. In onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit is bij bupivacaïnedoses die vijf tot negen keer zo hoog waren als de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen verminderde overleving van nakomelingen van ratten en embryotaliteit bij konijnen waargenomen. Een studie met rhesus-aapjes doet vermoeden dat er een verandering in het postnatale gedrag is bij gebruik van bupivacaïne tijdens de geboorte.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (E524) (om de pH te corrigeren)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na verdunning: De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 7 dagen bij 20-25°C in non-PVC-infusiezakken. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. De houdbaarheid mag maximaal 24 uur bedragen bij 2-8 °C, tenzij reconstitutie/verdunning (enz.) heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen en injectieflacons van type I helder glas met rubberen stop en een flip-off dop.

Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie:

- 5 ml ampullen met witte ring worden geleverd in verpakkingen van 5 en 10 ampullen
- 10 ml ampullen met groene ring worden geleverd in verpakkingen van 5, 10, 15 en 20 ampullen
- 20 ml injectieflacons met chloorbutylrubberen stop en oranje flip-off dop, worden geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon

Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie:

- 2 ml ampullen met twee oranje ringen worden geleverd in verpakkingen van 5 en 10 ampullen
- 4 ml ampullen met rode ring worden geleverd in verpakkingen van 5 en 10 ampullen
- 5 ml ampullen met blauwe ring worden geleverd in verpakkingen van 5 en 10 ampullen
- 10 ml ampullen met gele ring worden geleverd in verpakkingen van 5, 10, 15 en 20 ampullen
- 20 ml injectieflacons met chloorbutylrubberen stop en rode flip-off dop, worden geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Na opening onmiddellijk gebruiken.

Alleen heldere oplossingen in principe vrij van neerslag mogen worden gebruikt. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Bereidingswijze van de concentratie van 1,25 mg/ml:

Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie:

- Zuig 250 ml verdunningsmiddel op uit een 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles met verdunningsmiddel, en injecteer 250 ml Bupivacaïne Accord 2,5 mg/ml oplossing voor injectie in de 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles om een uiteindelijke concentratie van 1,25 mg/ml te verkrijgen.
- De infusiezak/-fles moet voorzichtig worden geschud om het geneesmiddel goed te vermengen.

Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie:

- Zuig 125 ml verdunningsmiddel op uit een 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles met verdunningsmiddel, en injecteer 125 ml Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie in de 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles om een uiteindelijke concentratie van 1,25 mg/ml te verkrijgen.
- De infusiezak/-fles moet voorzichtig worden geschud om het geneesmiddel goed te vermengen.

Bereidingswijze van de concentratie van 2,5 mg/ml:

Bupivacaïne Accord 5 mg/ml oplossing voor injectie:

- Zuig 250 ml verdunningsmiddel op uit een 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles met verdunningsmiddel, en injecteer 250 ml Bupivacaïne 5 mg/ml oplossing voor injectie in de 500 ml non-PVC-infusiezak/-fles om een uiteindelijke concentratie van 2,5 mg/ml te verkrijgen.
- De infusiezak/-fles moet voorzichtig worden geschud om het geneesmiddel goed te vermengen.

Bupivacaïne is compatibel als het wordt verdund met 0,9 % w/v (9 mg/ml) natriumchloride voor injectie en Ringers vloeistof. Dit geneesmiddel mag echter niet worden vermengd met andere geneesmiddelen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 20
3526 KV Utrecht
Nederland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

2,5 mg/ml: RVG 116350
5 mg/ml: RVG 116351

9 DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 5 januari 2021

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 17 oktober 2020