

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupivacaine Grindeks Glucose 5 mg/ml oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 5 mg bupivacaïne hydrochloride (als watervrij).

- 5,28 mg bupivacaïnehydrochloride monohydraat overeenkomend met 5 mg bupivacaïnehydrochloride watervrij;
- watervrij glucose, overeenkomend met 80 mg glucose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van oplossing is 4,0 tot 6,0.

Osmolaliteit: 460-486 mosmol/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Bupivacaine Grindeks Glucose is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen van alle leeftijden.

Spinale anesthesie bij chirurgische en obstetrische ingrepen, bijvoorbeeld urologische chirurgie en chirurgie aan de onderste extremiteiten met een tijdsduur van 2-3 uur en abdominale chirurgie met een tijdsduur van 45-60 minuten.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Bupivacaine Grindeks Glucose mag alleen worden toegediend door een arts die ervaren is in regionale anesthesie of onder diens toezicht. De laagste dosis die noodzakelijk is voor adequate anesthesie dient te worden gebruikt.

De doseringen in de nu volgende tabel 1 zijn een leidraad voor gebruik bij de gemiddelde volwassene. Individuele variaties in aanvang en duur komen voor. Voor ouderen en patiënten in de laatste fasen van de zwangerschap dienen deze doses te worden verlaagd.

**Tabel 1 Doseringaanbevelingen**

<b>Indicatie</b>	<b>Dosis ml</b>	<b>Dosis mg</b>	<b>Aanvangstijd min (ca.)</b>	<b>Duur uur (ca.)</b>
Urologische ingreep	1,5-3 ml	7,5-15 mg	5-8 min	2-3 uur
Chirurgie aan lagere extremiteiten, inclusief heupchirurgie	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	2-3 uur

<b>Indicatie</b>	<b>Dosis ml</b>	<b>Dosis mg</b>	<b>Aanvangstijd min (ca.)</b>	<b>Duur uur (ca.)</b>
Chirurgie aan abdomen (inclusief keizersnede)	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	45-60 min

Klinische ervaring met doses hoger dan 20 mg zijn momenteel niet beschikbaar.

Een spinale injectie mag pas worden uitgevoerd nadat de subarachnoïdale ruimte duidelijk is vastgesteld via lumbaalpunctie (er komt heldere cerebrospinale vloeistof naar buiten via de spinale naald of deze is gedetecteerd door aspiratie). Als de anesthesie faalt, kan slechts een enkele nieuwe poging worden ondernomen om het anestheticum toe te dienen op een andere hoogte van de ruggengraat, met een kleinere hoeveelheid van het geneesmiddel. Slechte intrathecale distributie van het anestheticum kan een oorzaak van onvoldoende effect zijn. Als de anesthesie onvoldoende lijkt, kan een verandering in de positie van de patiënt de distributie van het anestheticum verbeteren.

*Neonaten, zuigelingen en kinderen tot 40 kg*

Bupivacaine Grindeks Glucose kan bij kinderen worden gebruikt.

Een van de verschillen tussen jonge kinderen en volwassenen is een relatief groot volume cerebrospinale vloeistof (CSF) bij zuigelingen en neonaten, waardoor er een relatief hogere dosis/kg nodig is om dezelfde mate van zenuwblokkade te bewerkstelligen als bij volwassenen.

Pediatische regionale anesthesie dient te worden uitgevoerd door gekwalificeerde artsen die bekend zijn met deze populatie en de technieken.

De doseringen in de tabel moeten worden beschouwd als richtlijnen voor gebruik bij pediatische patiënten. Individuele variaties treden op. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd voor factoren die anesthesische technieken beïnvloeden, en voor de individuele behoefte van de patiënt. De laagste dosis die nodig is voor adequate analgesie dient te worden gebruikt.

*Doseringsaanbevelingen bij neonaten, zuigelingen en kinderen*

<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>
< 5	0,40-0,50 mg/kg
5-15	0,30-0,40 mg/kg
15-40	0,25-0,30 mg/kg

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intrathecaal gebruik. De aanbevolen plaats van injectie is onder L3.

### **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.

Er moet rekening worden gehouden met algemene contra-indicaties met betrekking tot intrathecale anesthesie:

- Acute actieve aandoeningen van het centraal zenuwstelsel zoals meningitis, tumoren, poliomyelitis, intracraniale bloedingen
- Pyogene huidinfecties op of in de nabijheid van de toedieningsplaats.
- Spinale stenose en actieve ziekte (bijv. spondylitis, tumor, tuberculose) of recent trauma (bijv. fractuur van de wervelkolom).
- Septikemie.

- Pernicieuze anemie met subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg.
- Cardiogene of hypovolemische shock en hartinsufficiëntie.
- Coagulatiestoornissen of doorlopende behandeling met anticoagulantia.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intrathecale anesthesie mag uitsluitend worden uitgevoerd door artsen met de vereiste kennis en ervaring.

Regionale of lokale anesthesieprocedures dienen altijd uitgevoerd te worden in een ruimte met de juiste apparatuur en het juiste medisch personeel. Reanimatieapparatuur en -geneesmiddelen dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn en de anesthesist dient non-stop aanwezig te zijn.

Spinale anesthesie kan soms grote blokkeringen veroorzaken met paralyse van de intercostale spieren en het diafragma, met name bij zwangere vrouwen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met AV-blok II of III, aangezien lokale anesthetica het geleidingsvermogen van het myocard kunnen verminderen.

Patiënten met een slechte algemene conditie als gevolg van hoge leeftijd of andere compromitterende factoren, zoals een gevorderde lever- of nierinsufficiëntie, vereisen extra aandacht.

Patiënten die behandeld worden met antiaritmica klasse III (bijv. amiodaron) moeten onder strikt toezicht blijven en ECG-monitoring moet worden overwogen, omdat de effecten op het hart additief kunnen zijn.

Intrathecale anesthesie kan hypotensie en bradycardie veroorzaken. Het risico van dergelijke effecten kan worden verminderd, bijvoorbeeld door een vasopressor te injecteren. Hypotensie dient onmiddellijk behandeld te worden met intraveneuze toediening van een sympathicomimeticum, die zo nodig herhaald kan worden.

Zoals elk lokaal anestheticum kan bupivacaïne acute toxische effecten op het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem veroorzaken, die leiden tot hoge bloedconcentraties van het geneesmiddel. Dit is met name het geval na onbedoelde intravasculaire toediening of injectie in zeer vasculaire gebieden.

Ventriculaire aritmie, ventriculaire fibrillatie, plotselinge cardiovasculaire collaps en overlijden zijn gemeld in samenhang met hoge systemische concentraties bupivacaïne. Hoge systemische concentraties worden niet verwacht met doses die gewoonlijk worden gebruikt voor intrathecale anesthesie.

Een zeldzame maar ernstige bijwerking bij spinale anesthesie is een uitgebreide of complete spinale blokkade, wat leidt tot cardiovasculaire depressie en respiratoire depressie. De cardiovasculaire depressie wordt veroorzaakt door een uitgebreid sympathisch blok, wat kan leiden tot hypotensie en bradycardie, of zelfs tot hartfalen. Respiratoire depressie kan veroorzaakt worden door een blokkade van de zenuwprikkels van de ademhalingspijpen, inclusief het diafragma.

Er is een verhoogd risico op een hoge of complete spinale blokkade, resulterend in cardiovasculaire en respiratoire depressie, bij ouderen en bij patiënten in de latere stadia van de zwangerschap. De dosis dient daarom voor deze patiënten te worden verlaagd.

Neurologisch letsel is een zeldzaam gevolg van spinale anesthesie en kan leiden tot paresthesie, anesthesie, spierzwakte en paralyse. Deze gevolgen kunnen soms blijvend zijn. Neurologische stoornissen, zoals multipale sclerose, hemiplegie, paraplegie en neuromusculaire aandoeningen worden waarschijnlijk niet negatief beïnvloed door intrathecale anesthesie, maar voorzichtigheid is geboden. Voordat de behandeling wordt gestart dient de verhouding tussen voordelen en risico's te worden beoordeeld.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per ampul, d.w.z. dat het in wezen

'natriumvrij' is.

#### **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 aan lokale anesthetica van het amidetype, d.w.z. klasse IB-antiarritmica, aangezien de toxische effecten additief zijn.

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd met lokale anesthetica en klasse III-antiarritmica (bijv. amiodaron), maar voorzichtigheid is geboden. (Zie ook 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Het is redelijk om te veronderstellen dat een groot aantal zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd bupivacaïne heeft gekregen.

Tot dusver zijn er geen specifieke stoornissen in het reproductieproces, zoals een verhoogde incidentie van misvormingen, gemeld (zie ook rubriek 5.2. Farmacokinetische eigenschappen).

Belangrijk is dat de dosis wel met 20-30% moet worden verlaagd voor patiënten in de late fasen van de zwangerschap, vanwege het risico op neonatale respiratoire depressie, hypotensie en bradycardie. (Zie ook rubriek 4.4).

Bupivacaïne passeert de placenta. Hoewel de bupivacaïneconcentratie in het navelstrengserum lager is dan de serumconcentratie bij de moeder, blijven de vrije bupivacaïneconcentraties gelijk.

##### Borstvoeding

Bupivacaïne wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk en wordt oraal slecht geabsorbeerd; daarom worden er geen bijwerkingen verwacht bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Daarom is het mogelijk om borstvoeding te geven na anesthesie met bupivacaïne. Op basis van de nieuwste literatuurgegevens kunnen moeders van zuigelingen die na een normale zwangerschapsduur geboren zijn of van oudere zuigelingen over het algemeen de borstvoeding hervatten zodra ze wakker, stabiel en alert zijn. Voorzichtigheid is echter geboden bij premature zuigelingen en zuigelingen met risico op apneu, hypotonie of hypotensie, die gevoeliger kunnen zijn voor kleine hoeveelheden bupivacaïne en daarom nauwlettend geobserveerd moeten worden, met name in de eerste 24 uur na toepassing van bupivacaïne bij de moeder.

##### Vruchtbaarheid

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

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

Naast een rechtstreeks anesthetisch effect kunnen lokale anesthetica een heel licht effect hebben op het geestesvermogen en de coördinatie, zelfs wanneer er geen duidelijke toxiciteit van het centraal zenuwstelsel aanwezig is. Dit kan leiden tot een tijdelijke vermindering van beweging en alertheid.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die veroorzaakt worden door het middel als zodanig zijn moeilijk te onderscheiden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (bijv. daling van de bloeddruk, bradycardie, tijdelijke urineretentie), bijwerkingen die direct (bijv. spinaal hematoom) of indirect (bijv. meningitis, epiduraal abces) worden veroorzaakt door de naaldprik, of bijwerkingen die in verband worden gebracht met cerebrospinale lekkage (bijv. postpunctionele hoofdpijn).

Voor informatie over symptomen en behandeling van acute systemische toxiciteit, zie rubriek 4.9 Overdosering.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: 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 ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systemeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties, anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Postdurale punctie-hoofdpijn
	Soms	Paresthesie, parese, dysesthesie
	Zelden	Totale spinale blokkade (onbedoeld), paraplegie, paralyse, neuropathie, arachnoïditis
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie, bradycardie
	Zelden	Hartstilstand
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Ademhalingsdepressie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie, urine-incontinentie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierzwakte, rugpijn

#### Pediatrie 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 sedatie of gehele 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, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### *Acute systemische toxiciteit*

Bupivacaïne kan acute toxische effecten op het centraal zenuwstelsel en cardiovasculair systeem veroorzaken als het in hoge doses wordt gegeven, met name bij intravasculaire toediening. Wanneer bupivacaïne wordt gebruikt zoals wordt aanbevolen, is het onwaarschijnlijk dat de bloedwaarden zo hoog zijn dat ze systemische toxiciteit veroorzaken. Bij gelijktijdige toediening van andere lokale anesthetica kan echter systemische toxiciteit optreden omdat de toxische effecten additief zijn. Systemische bijwerkingen worden gekenmerkt door gevoelloosheid van de tong, licht gevoel in het hoofd, duizeligheid en tremoren, gevolgd door convulsies en cardiovasculaire stoornissen.

### *Behandeling van acute systemische toxiciteit*

Bij tekenen van acute systemische toxiciteit of totale spinale blokkade moet injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden gestopt. Neurologische symptomen (convulsies, CZS-depressie) moeten onmiddellijk worden behandeld met de juiste ondersteuning van de ademhaling en de toediening van anticonvulsiva (barbituraten of benzodiazepinen).

In geval van een circulatoir arrest dient onmiddellijk cardiopulmonaire reanimatie te worden gestart.

Optimale zuurstofvoorziening, beademing en ondersteuning van de circulatie, evenals behandeling van metabole acidose, zijn van levensbelang. In geval van hartstilstand kunnen langdurige reanimatie-inspanningen vereist zijn voor een goede afloop en dient de juiste behandeling te worden gegeven volgens de richtlijnen/protocollen voor Advanced Life Support. Toediening van intraveneuze 20% lipidenemulsie dient overwogen te worden kort na behandeling van de luchtwegen.

Als cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) optreedt, dient geschikte behandeling met intraveneuze vloeistoffen, een vasopressor, en/of inotrope middelen overwogen te worden. Voor kinderen moet de dosis aangepast worden overeenkomstig hun leeftijd en gewicht.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Lokale anestetica, ATC-code: N01B B01

Bupivacaine Grindeks Glucose bevat bupivacaïne dat een langwerkend lokaal anestheticum is van het amidetype. Bupivacaïne veroorzaakt een reversibele blokkade van de impulsgeleiding langs de zenuwbanen door remming van het transport van natriumionen door de membraan van de zenuwcel. Soortgelijke effecten kunnen er ook zijn op andere prikkelbare membranen, bijv. in hersenen en hartspier.

Bupivacaine Grindeks Glucose is bestemd voor hyperbare spinale anesthesie. De relatieve dichtheid van de oplossing voor injectie is 1,026 bij 20 °C (overeenkomend met 1,021 bij 37 °C) en de initiële verspreiding in de subarachnoïdale ruimte wordt sterk beïnvloed door de zwaartekracht.

Bij spinale toediening wordt een kleine dosis gegeven, die leidt tot een relatief lage concentratie en korte duur. Bupivacaine Spinal (zonder glucose) geeft een minder voorspelbare blokkade, maar met een langere duur vergeleken met Bupivacaine Grindeks Glucose (met glucose).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bupivacaïne heeft een hoge vetoplosbaarheid. De olie/water-verdelingscoëfficiënt is 27,5.

Bupivacaïne vertoont een complete en bifasische absorptie vanuit de subarachnoïdale ruimte met halfwaardetijden van respectievelijk 50 minuten en ongeveer 400 minuten, met grote variaties. De trage absorptie is een snelheidsbepalende factor bij de eliminatie van bupivacaïne. Dit verklaart waarom de schijnbare halfwaardetijd langer is dan na intraveneuze toediening.

Absorptie vanuit de subarachnoïdale ruimte is relatief traag, wat, in combinatie met de lage dosis die noodzakelijk is voor spinale anesthesie, leidt tot een relatief lage maximale plasmaconcentratie (circa 0,4 mg/ml per geïnjecteerde 100 mg).

Na intraveneuze toediening is de totale plasmaklaring circa 0,58 l/min, het distributievolume bij steady state circa 73 l, de eliminatiehalfwaardetijd 2,7 uur en de hepatische extractieratio circa 0,40. Bupivacaïne wordt bijna volledig gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door aromatische hydroxylering tot 4-hydroxy-bupivacaïne en N-dealkylering tot PPX, beide gemedieerd door cytochroom P450 3A4. De klaring is dus afhankelijk van de hepatische bloedstroom en de activiteit van het metaboliserende enzym.

Bupivacaïne passeert de placenta en de concentratie van ongebonden mepivacaïne blijft hetzelfde bij de moeder en foetus. De totale plasmaklaring is echter lager bij de foetus als gevolg van de lagere eiwitbinding.

De farmacokinetiek bij kinderen is gelijk aan die bij volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen anders dan de risico's die al elders in dit document zijn vermeld. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute en subchronische toxiciteit.

De mutagene en carcinogene eigenschappen van bupivacaïne zijn niet vastgesteld. Bupivacaïne passeert de placenta. In onderzoeken naar reproductietoxiciteit werd een verminderde overleving van de nakomelingen van ratten en embryolethaliteit bij konijnen waargenomen bij doses bupivacaïne die 5 of 9 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens waren. Een onderzoek van bupivacaïne bij resusapen duidde op veranderd postnataal gedrag na blootstelling aan bupivacaïne (epidurale infusie) bij de geboorte.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glucose monohydraat  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Toevoegingen aan spinale oplossingen worden niet aangeraden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ampullen van kleurloos borosilicaatglas van hydrolitische klasse, met one-point-cut. De ampullen zijn verpakt in een liner en in een kartonnen doos geplaatst.  
Verpakkingsgrootte: 5 ampullen.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De oplossing dient onmiddellijk na opening van de ampul te worden gebruikt.

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

AS GRINDEKS  
Krustpils iela 53  
Rīga, LV-1057  
Letland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 129022

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 november 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**