

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupivacaïne Glucose Aguettant 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat bupivacaïnehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 5 mg bupivacaïnehydrochloride.

Elke ampul van 4 ml bevat bupivacaïnehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 20 mg bupivacaïnehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere en kleurloze oplossing

pH = 4,0 tot 6,0

Osmolaliteit: 420 – 520 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bupivacaïne Glucose Aguettant is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden.

- Spinale anesthesie bij chirurgische en verloskundige ingrepen, bijvoorbeeld urologische operaties en operaties van de onderste ledematen die 1,5 tot 3 uur duren.
- Operaties aan de onderbuik die 1,5 tot 3 uur duren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt door een arts met ervaring in regionale anesthesie of onder diens toezicht. De laagste dosis die nodig is voor adequate anesthesie moet gebruikt worden.

Dosering

Volwassenen en kinderen boven de 40 kg

De doses in de volgende tabel 1 worden aanbevolen als richtlijn voor gebruik bij de gemiddelde volwassene. Er zijn individuele variaties in de aanvang en in de duur.

Tabel 1 Doseringaanbevelingen

Indicatie	Dosis ml	Dosis mg	Aanvangstijd min (ongeveer)	Duur uur (ongeveer)
Urologische operaties	1,5-3 ml	7,5-15 mg	5-8 min	1,5-3 uur
Operaties van de onderste ledematen, inclusief heupoperaties	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	1,5-3 uur
Operaties aan de onderbuik (inclusief keizersnede)	2-4 ml	10-20 mg	5-8 min	1,5-3 uur

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

Spinale injectie mag alleen worden uitgevoerd nadat de subarachnoïdale ruimte duidelijk is geïdentificeerd via een lumbaalpunctie (er komt helder cerebrospinaal vocht uit via de spinale naald of dit wordt gezien tijdens aspiratie). Als de anesthesie mislukt, mag slechts één nieuwe poging worden gedaan om het geneesmiddel op een ander niveau van het ruggengraat toe te dienen, met een kleiner volume van het geneesmiddel. Een reden voor onvoldoende effect kan een slechte intrathecale verspreiding van het geneesmiddel zijn. Als de anesthesie onvoldoende lijkt, kan een verandering in de houding van de patiënt de verspreiding van het geneesmiddel verbeteren.

Speciale populaties

Ouderen

De dosis moet worden verlaagd bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Overige bijzondere populaties

Er bestaat een potentieel risico op een te hoog spinaal blok in situaties met een verhoogde intra-abdominale druk (einde van de zwangerschap, ascites, obesitas).

De dosis moet bij deze populaties worden verlaagd, met tot 20-30% bij patiënten in de latere stadia van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Pediatrische patiënten

Pasgeborenen, zuigelingen en kinderen tot 40 kg

Dit geneesmiddel kan bij kinderen worden gebruikt.

Een van de verschillen tussen kleine kinderen en volwassenen is dat zuigelingen en pasgeborenen een relatief grote hoeveelheid hersenvocht hebben, waardoor een relatief hogere dosis/kg nodig is om dezelfde mate van blok als bij volwassenen te bereiken.

Regionale anesthesieprocedures bij kinderen dienen uitgevoerd te worden door gekwalificeerde artsen die vertrouwd zijn met deze populatie en de technieken.

De doses in de tabel moeten als richtlijnen voor gebruik in pediatrie patiënten beschouwd worden. Er komen individuele variaties voor. Standaard leerboeken moeten worden geraadpleegd voor factoren die van invloed zijn op specifieke bloktechnieken en voor de vereisten van de individuele patiënt. De laagste dosis die nodig is voor adequate anesthesie moet gebruikt worden.

Tabel 2 Doseringaanbevelingen voor pasgeborenen, zuigelingen en kinderen

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (mg/kg)
< 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

Alleen voor intrathecaal gebruik. Mag niet intravasculair worden geïnjecteerd.
De aanbevolen injectieplaats 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 voor intrathecale anesthesie:

- Acute actieve ziekte van het centrale zenuwstelsel zoals meningitis, tumoren, poliomyelitis, intracraniale bloeding.
- Pyogene huidinfecties op of in de nabijheid van de plaats van de lumbaalpunctie.
- Spinale stenose en actieve ziekte (bv. spondylitis, tumor, tuberculose) of recent trauma (bv. fractuur van de wervelkolom).
- Septikemie.
- Pernicieuze anemie met subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg.
- Cardiogene of hypovolemische shock.
- Coagulatiestoornissen of ingestelde behandeling met anticoagulantia.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intrathecale anesthesie mag enkel uitgevoerd worden door artsen met voldoende kennis en ervaring. Regionale of lokale anesthesie procedures moeten altijd uitgevoerd worden in een goed uitgerust centrum met bevoegd personeel. Reanimatieapparatuur en -geneesmiddelen moeten onmiddellijk beschikbaar zijn en de anesthesist moet voortdurend aanwezig zijn.

Opgemerkt moet worden dat spinale anesthesie soms grote blokkades kan veroorzaken met verlamming van de tussenribspieren en het middenrif, vooral bij zwangere vrouwen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met AV-blok II of III omdat lokale anesthetica de geleiding van het myocard kunnen verminderen.

Patiënten in een slechte algemene toestand door ouderdom of andere compromitterende factoren zoals een gevorderde lever- of nierfunctiestoornis vereisen speciale aandacht.

Patiënten die behandeld worden met anti-aritmica van klasse III (bv. amiodaron) moeten onder toezicht en ECG-monitoring geplaatst worden, aangezien cardiale effecten cumulatief kunnen zijn.

Intrathecale anesthesie kan hypotensie en bradycardie veroorzaken. Het risico op dergelijke effecten kan beperkt worden door bijvoorbeeld een vasopressor te injecteren. Hypotensie moet onmiddellijk intraveneus worden behandeld met een sympathicomimeticum, dat zo nodig herhaald kan worden. Voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij patiënten met preload-afhankelijke hartlaesies (d.w.z. aortastenose).

Bupivacaïne kan, zoals alle lokale anesthetica, acute toxische effecten veroorzaken op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem, waarbij het gebruik resulteert in hoge bloedconcentraties. Dit komt voornamelijk voor na een accidentele intravasculaire injectie of bij injectie in sterk gevasculariseerde zones.

Ventriculaire aritmie, ventriculaire fibrillatie, plotse cardiovasculaire collaps en overlijden werden gerapporteerd bij hoge systemische concentraties bupivacaïne. Hoge systemische concentraties worden niet verwacht bij doses die normaal gebruikt worden voor intrathecale anesthesie.

Een zeldzame maar ernstige bijwerking bij spinale anesthesie is een uitgebreid of totaal spinaal blok dat leidt tot cardiovasculaire en respiratoire depressie. Cardiovasculaire depressie wordt veroorzaakt door een uitgebreid sympathisch blok dat kan leiden tot uitgesproken hypotensie en bradycardie, of zelfs hartfalen.

Respiratoire depressie kan veroorzaakt worden door een blok van de zenuwprikkels ter hoogte van de ademhalingspijpen, inclusief het diafragma.

Er is een toegenomen risico op een hoog of totaal spinaal blok, dat leidt tot cardiovasculaire en respiratoire depressie, bij ouderen en patiënten in de latere stadia van de zwangerschap. De dosis dient derhalve verlaagd te worden bij deze patiënten.

In zeldzame gevallen kan spinale anesthesie neurologisch letsel veroorzaken met paresthesie, verlies van gevoeligheid, motorische zwakte en verlamming als gevolg. Soms is dit letsel blijvend. Neurologische stoornissen zoals multiple sclerose, hemiplegie, paraplegie en neuromusculaire aandoeningen worden waarschijnlijk niet negatief beïnvloed door intrathecale anesthesie, maar voorzichtigheid is geboden. Voordat de behandeling wordt gestart, moet de baten/risicoverhouding worden beoordeeld.

Voorzichtigheid moet worden betracht en een zorgvuldige beoordeling moet worden uitgevoerd voorafgaand aan lokale anesthesie in de volgende gevallen, afhankelijk van de beoordeling van de arts en het vermogen om mogelijke complicaties te beheersen:

- Patiënten met chronische rugpijn: een zorgvuldige beoordeling wordt aanbevolen voorafgaand aan lokale anesthesie om mogelijke contra-indicaties voor het gebruik van lokale anesthesie (d.w.z. spinale stenose) op te sporen.
- Patiënten met reeds bestaande hoofdpijn: een zorgvuldige beoordeling wordt aanbevolen om mogelijke contra-indicaties voor het gebruik van lokale anesthesie (d.w.z. verhoogde intracraniele druk) op te sporen.
- Patiënten met hypotensie: aangezien bupivacaïne hypotensie kan verergeren, zijn nauwe monitoring en passende behandeling noodzakelijk. Er kunnen alternatieve anesthesische opties worden overwogen bij patiënten met reeds bestaande belangrijke hypotensie. Bupivacaïne mag niet worden gebruikt in geval van ernstige hypotensie als gevolg van cardiogene of hypovolemische shock (zie rubriek 4.3).
- Aanhoudende paresthesiën: alvorens spinale anesthesie toe te passen, dienen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de algehele neurologische status van de patiënt te beoordelen en alternatieve benaderingen te overwegen bij aanhoudende paresthesiën.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bupivacaïne dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met andere lokale anesthetica of met geneesmiddelen waarvan de structuur verwant is aan die van lokale anesthetica van het amidetype, d.w.z. anti-aritmica van klasse IB, aangezien de toxische effecten cumulatief zijn.

Specifieke interactiestudies met lokale anesthetica en anti-aritmica van klasse III (bv. amiodaron) werden niet uitgevoerd, maar voorzichtigheid is geboden. (Zie ook rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bupivacaïne gaat door de placenta. Hoewel de concentratie bupivacaïne in de navelstreng lager is dan in het serum van de moeder, blijven de vrije concentraties bupivacaïne gelijk.

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

Er zijn tot dusver geen specifieke verstoringen van het reproductieproces gerapporteerd, bv. geen verhoogde incidentie van misvormingen (zie ook rubriek 5.3).

Merk echter op dat de dosis met 20-30% moet worden verlaagd voor patiënten in de latere stadia van de zwangerschap vanwege het risico op neonatale respiratoire depressie, hypotensie en bradycardie. (Zie ook rubriek 4.4).

Bupivacaïne kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien klinisch noodzakelijk.

Borstvoeding

Bupivacaïne wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk en wordt oraal slecht geabsorbeerd, er worden dus geen bijwerkingen verwacht bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Het is derhalve mogelijk om borstvoeding te geven na anesthesie met bupivacaïne.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen of dieren beschikbaar over het effect van bupivacaïne op de vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen veroorzaakt door het product zelf zijn moeilijk te onderscheiden van de fysiologische effecten van het zenuwblok (bv. daling van de bloeddruk, bradycardie, tijdelijke urineretentie), gebeurtenissen die rechtstreeks (bv. ruggenmerghematoom) of niet rechtstreeks (bv. meningitis, epiduraal abces) veroorzaakt worden door de naaldprik of gebeurtenissen die verband houden met cerebrospinale lekkage (bv. post-punctie hoofdpijn).

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

Tabel 3 Lijst van bijwerkingen

Stelsel/organen	ZeervaaK ≥1/10	VaaK ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1.000 tot <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot <1/1.000	Zeervelden < 1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische reacties, anafylactische shock		
Zenuwstelselaandoeningen		Post-punctie hoofdpijn	Paresthesie, parese, dysesthesie	Totaal spinaal blok (accidenteel), paraplegie, paralyse, neuropathie, arachnoïditis		
Hartaandoeningen	Bradycardie			Hartstilstand		
Bloedvataandoeningen	Hypotensie					
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Respiratoire depressie		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken				
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte, rugpijn			
Nier- en urineweg-aandoeningen		Urineretentie, urine-incontinentie				

Pediatrie patiënten

Bij kinderen zijn bijwerkingen vergelijkbaar met die bij volwassenen maar bij kinderen kunnen vroege tekenen van lokale anesthesische toxiciteit moeilijk te ontdekken zijn in gevallen waarin de blokkade onder sedatie of algehele anesthesie wordt gegeven.

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

4.9 Overdosering

Acute systemische toxiciteit

Bupivacaïne kan acute toxische effecten op het centrale zenuwstelsel en van cardiovasculaire aard veroorzaken als het in hoge doses wordt toegediend, vooral als het intravasculair wordt toegediend. Als het geneesmiddel wordt gebruikt zoals aanbevolen, is het onwaarschijnlijk dat het bloedspiegels veroorzaakt die hoog genoeg zijn om systemische toxiciteit te veroorzaken. Als er echter gelijktijdig andere lokale anesthetica worden toegediend, zijn de toxische effecten cumulatief en kunnen er systemische toxische reacties optreden. Systemische bijwerkingen worden gekenmerkt door gevoelloosheid van de tong, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid en tremoren, gevolgd door convulsies en cardiovasculaire stoornissen.

Behandeling van acute systemische toxiciteit

Als tekenen van acute systemische toxiciteit of een totaal spinaal blok optreden, moet de injectie van het lokaal anestheticum onmiddellijk worden gestopt.

Symptomen van het CZS (convulsies, depressie van het CZS) moeten onmiddellijk worden behandeld met passende luchtweg-/ademhalingsondersteuning en toediening van anticonvulsiva (barbituraten of benzodiazepinen).

Bij het optreden van een circulatiestilstand moet onmiddellijk cardiopulmonale reanimatie worden toegepast. Optimale zuurstofvoorziening, beademing en ondersteuning van de bloedsomloop evenals behandeling van metabole acidose zijn van vitaal belang. In geval van een hartstilstand kan een succesvolle uitkomst langdurige reanimatie vereisen en moet de juiste behandeling worden gegeven volgens de richtlijnen/protocollen voor gevorderde levensondersteuning. Toediening van intraveneuze lipidenemulsie (20%) moet snel na de luchtwegbehandeling worden overwogen.

Bij het optreden van cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) moet een passende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, een vasopressor en/of inotrope middelen worden overwogen. Kinderen moeten doses krijgen die passen bij hun leeftijd en gewicht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokaal anestheticum, ATC-code: N01B B01

Dit geneesmiddel bevat bupivacaïne, een langwerkend lokaal anestheticum van het amidetype. Bupivacaïne blokkeert op reversibele wijze de prikkelgeleiding in de zenuwen door het transport van natriumionen door het zenuwmembraan te remmen. Vergelijkbare effecten kunnen ook worden waargenomen op de prikkelbare membranen in de hersenen en de hartspier.

Dit geneesmiddel is bedoeld voor hyperbare spinale anesthesie. De relatieve dichtheid van de oplossing voor injectie is 1,026 bij 20 °C (gelijk aan 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, wat leidt tot een relatief lage concentratie en korte duur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bupivacaïne heeft een hoge vetoplosbaarheid. De olie/watervedelingscoëfficiënt is 27,5.

Bupivacaïne vertoont een volledige en bifasische absorptie vanuit de subarachnoïdale ruimte met halfwaardetijden voor beide fasen van ongeveer 50 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 nodig is voor spinale anesthesie, leidt tot een relatief lage maximale plasmaconcentratie (ongeveer 0,4 mg/l per geïnjecteerde 100 mg).

Na intraveneuze toediening is de totale plasmaklaring ongeveer 0,58 l/min, het distributievolume bij stationaire toestand ongeveer 73 l, de eliminatiehalfwaardetijd 2,7 uur en de hepatische extractieratio ongeveer 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 bupivacaïne 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, gebaseerd op conventioneel onderzoek naar de veiligheidsfarmacologie en acute en subchronische toxiciteit, brengen geen andere bijzondere risico's aan het licht dan deze die reeds elders in dit document zijn vermeld.

Het mutageen en carcinogeen potentieel van bupivacaïne is niet vastgesteld.

Bupivacaïne passeert de placenta. In onderzoek naar reproductietoxiciteit werd een verminderde overleving van de nakomelingen van ratten en embryonale sterfte bij konijnen waargenomen bij doses bupivacaïne die meerdere malen hoger waren dan de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucosemonohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Dit geneesmiddel dient onmiddellijk na opening te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampul gevuld met 4 ml. Elke ampul is afzonderlijk verpakt in een verzegelde blisterverpakking met een afpelbaar afdekkfolie. De buitenkant van de ampullen is steriel. Doos van 5 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructie voor gebruik:

Het product moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Alleen een heldere kleurloze oplossing zonder deeltjes of neerslag mag worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

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

RVG 132591

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 april 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST