


<b>Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie 20951</b>	<b>RVG</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Samenvatting van de productkenmerken		
<b>1.3.1 SmPC</b>	Rev.nr. 1811	

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie, bevat bupivacaïnehydrochloride overeenkomend met:

bupivacaïnehydrochloride anhydraat 7,5 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties:

- Chirurgische anesthesie bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar
- Acute pijnbehandeling bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar
- Langdurige epidurale anesthesie voor chirurgische ingrepen, waarbij spierrelaxatie is gewenst.

#### Opmerking:

Over het gebruik van bupivacaïne in de pediatrie populatie, is in de literatuur niet vastgesteld dat 7,5 mg/ml oplossing voor injectie (veilig) wordt gebruikt of wordt aanbevolen voor anesthesie bij kinderen. Zoals voor andere lokale anesthetica, blijven aanbevelingen voor de adolescentie populatie ouder dan 12 jaar opgenomen in de informatie voor volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening


Voor epidurale toediening

#### Wijze van toediening

Voor de toediening van het lokaal anestheticum dienen medicatie en andere benodigdheden voor bewaking en reanimatie (b.v. voor het open houden van de luchtwegen en voor de zuurstoftoevoer) meteen beschikbaar te zijn.

Uiterste zorg dient in acht genomen te worden ter voorkoming van een ongewilde intravasculaire injectie. Altijd dient zorgvuldig te worden geaspireerd. Voor een epidurale anesthesie wordt een testdosis van 3-5 ml Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, bij voorkeur met adrenaline aanbevolen. Een intravasculaire injectie van adrenaline is namelijk snel herkenbaar door toename van de hartfrequentie.

Mondeling contact met de patiënt en herhaalde controle van de hartfrequentie gedurende 5 minuten volgend op de toediening van de testdosis dient plaats te vinden. Voor de toediening van de volledige dosis dient opnieuw geaspireerd te worden. De volledige dosis dient langzaam ingespoten te worden,

<b>Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie 20951</b>	<b>RVG</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Samenvatting van de productkenmerken		
<b>1.3.1 SmPC</b>	Rev.nr. 1811	

onder voortdurend mondeling contact met de patiënt. Indien lichte toxische verschijnselen optreden, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

**Gebruik de minimaal effectieve dosis en overschrijd de maximale dosis niet.**

Omdat het injecteren van koude oplossingen pijnlijk is, verdient het de voorkeur de oplossing voor het inspuiten op lichaamstemperatuur te brengen.

Dosering

De aanbevolen doses voor Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal gelden als leidraad voor volwassenen met een lichaamsgewicht van ca. 70 kg. De dosering dient te worden aangepast aan leeftijd, gewicht en conditie van de patiënt.

Epidurale anesthesie bij chirurgische ingrepen: 10-20 ml (75-150 mg)

Men dient bij deze dosering rekening te houden met de toegediende testdosis.  
De maximale dosering bij eenmalige toediening van bupivacaïne is 150 mg (2 mg/kg lichaamsgewicht).

**Pediatrische patiënten**

*De veiligheid en werkzaamheid van Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal is bij kinderen jonger dan 12 jaar niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar. Lagere sterktes zijn wellicht meer geschikt voor toediening aan kinderen van 1 tot 12 jaar.*

**4.3 Contra-indicaties**

Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal mag niet gebruikt worden :

- bij overgevoeligheid voor lokaal anesthetica van het amidetype
- voor intravasculaire injectie
- anesthesie durante partem
- bupivacaïne oplossingen zijn gecontra-indiceerd bij intraveneuze regionale anesthesie (Bier's blok), omdat toevallige lekkage van bupivacaïne door het tourniquet systemische toxische reacties kan veroorzaken.
- ernstige hypotensie, zoals bij cardiogene of hypovolemische shock


Injectie van adrenaline met bupivacaïne in gebieden van bloedvatuiteinden (bv. penile blokkade, Oberst blok) kan leiden tot ischemische necrose.

Opmerking: Er zijn geen specifieke contra-indicaties geïdentificeerd voor pediatrische patiënten.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Toediening van regionale of lokale anesthesie - tenzij in zeer beperkte omvang - dient te geschieden in een voldoende uitgeruste en bemande ruimte. Medicatie en andere benodigdheden voor bewaking en reanimatie dienen onder handbereik te zijn. Bij het zetten van een uitgebreid blok dient alvorens het lokaal anestheticum toe te passen een intraveneuze lijn te worden ingebracht. Uitvoerende artsen dienen vertrouwd te zijn met de te gebruiken techniek en dienen op de hoogte te zijn van de diagnostiek en behandeling van systemische toxiciteit en andere complicaties die zich bij het gebruik van lokaal anesthetica kunnen voordoen (zie hoofdstuk " 4.9 Overdosering").

Men dient rekening te houden met het feit, dat behandeling met anti-thrombotica (natrium-heparine, orale anticoagulantia, laag moleculaire heparines), trombocytenuitremmers (acetylsalicylzuur) of plasma-vervangingsmiddelen kan gepaard gaan met een verhoogde bloedingsneiging ter plaatse van de

<b>Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie 20951</b>	<b>RVG</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Samenvatting van de productkenmerken		
<b>1.3.1 SmPC</b>	Rev.nr. 1811	Pag. 3 van 8

injectie. Bij ongewild letsel van een bloedvat kunnen dan ernstige bloedingen optreden. Stollingsonderzoek en/of controle van de bloedingstijd kan gewenst zijn en zo mogelijk dient de behandeling met deze middelen kortdurend gestaakt te worden. In geval van acetylsalicylzuur dient dit een week tevoren te geschieden.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van epidurale anesthesie bij patiënten met verminderde cardiovasculaire reserve, aangezien zij mogelijk minder goed in staat zijn de vertraging van de atrioventriculaire geleiding die door bupivacaïne wordt veroorzaakt te compenseren.

Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal voor lokale anesthesie mag niet worden gebruikt bij obstetrische ingrepen (zie rubriek "4.3 Contra-indicaties"). Hartstilstand met moeilijke reanimatie of overlijden tijdens het gebruik van bupivacaïne voor epidurale anesthesie bij obstetrische ingrepen is gerapporteerd; in de meeste gevallen na gebruik van bupivacaïne 7,5 mg/ml. Resuscitatie was moeilijk respectievelijk onmogelijk ondanks schijnbaar juiste voorbereiding en behandeling. Hartstilstand is opgetreden in aansluiting op convulsies teweeggebracht door systemische toxiciteit, waarschijnlijk als gevolg van toevallige intravasculaire injectie.

Om het risico op gevaarlijke bijwerkingen zoveel mogelijk te verminderen is speciale aandacht geboden bij de volgende groepen patiënten:

- Patiënten met een partieel of totaal AV-blok, aangezien lokaal anesthetica een vertragend effect op de geleiding kunnen hebben.
- Ouderen en patiënten in een slechte algehele conditie. Acidose of hypoxie bij de patiënt verhogen het risico op en de ernst van toxische reacties van het centraal zenuwstelsel of het hartvaatstelsel (zie hoofdstuk „Overdosering“).
- Patiënten met ernstige lever- en/of nierinsufficiëntie.

**NB!** Regionale anesthesie is bij bovengenoemde patiënten vaak geïndiceerd. Het is niet aan te bevelen de aanbevolen dosering Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal te verlagen, aangezien in dat geval de anesthesie wel eens onvoldoende zou kunnen zijn voor de te verrichten ingreep.

In zeldzame gevallen is hartstilstand beschreven zonder voorafgaande symptomen van het centraal zenuwstelsel. Deze hartstilstand is waarschijnlijk een symptoom van overdosering door ongewilde intravasculaire injectie (zie hoofdstuk „Overdosering“).

Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokaal anesthetica van het amidetype.


Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal dient alleen gebruikt te worden bij chirurgische ingrepen waarbij een verlengde werkingsduur en een hoge mate van spierverslapping noodzakelijk is.

#### Pediatrische patiënten

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.

*De veiligheid en werkzaamheid van Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld.*

Bupivacaïne Aurobindo bevat natrium

<b>Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie 20951</b>	<b>RVG</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Samenvatting van de productkenmerken		
<b>1.3.1 SmPC</b>	Rev.nr. 1811	

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

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klinisch relevante interacties tussen bupivacaïne en andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Wel dient bupivacaïne met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die tevens met middelen met een vergelijkbare chemische structuur worden behandeld, zoals tocaïnide, aangezien de toxische effecten additief zijn (gevaar van overdoseren).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Bij toepassing van Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal tijdens de zwangerschap dient men er rekening mee te houden dat bupivacaïne, evenals andere lokaal anesthetica, de placenta passeert. Hoewel de bupivacaïneconcentraties in het navelstrengbloed lager zijn dan de serumconcentraties bij de moeder, is de vrije bupivacaïneconcentratie gelijk.

Bij overdosering kan foetale depressie niet worden uitgesloten.

Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal mag niet worden toegepast tijdens de bevalling.

Bupivacaïne wordt uitgescheiden in moedermelk. De concentraties in moedermelk zijn echter zo laag, dat bij therapeutische doseringen geen nadelige effecten voor de zuigeling te verwachten zijn.

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

Lokaal anesthetica hebben in therapeutische doseringen geen invloed op de mentale functies. Zij kunnen wel de motoriek hinderen in die delen van het lichaam die worden beïnvloed door de blokkade van het lokaal anestheticum.

Per geval dient de arts de mogelijke beïnvloeding bij de patiënt te beoordelen en de patiënt hierin te adviseren.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Algemeen

Bijwerkingen ten gevolge van lokaal anesthetica komen zelden voor. Bijwerkingen dienen onderscheiden te worden van de fysiologische effecten van zenuwblokkade, die afhankelijk van het type blokkade – meer of minder frequent voorkomen. Zo kunnen bij epidurale anesthesie of bij een sympathisch blok bij een centrale neurale blokkade daling van de bloeddruk en bradycardie voorkomen. Bijwerkingen ten gevolge van overdosering of ongewilde intravasculaire injectie zijn van groot belang en kunnen zeer ernstig zijn (zie hoofdstuk "Overdosering").


##### Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties - in het ernstigste geval anafylactische shock – ten gevolge van lokaal anesthetica komen zeer zelden voor.

##### Neurologische complicaties

Neurologische reacties als gevolg van het gebruik van lokaal anesthetica zijn zeer zeldzaam. Meestal zijn deze reacties een functie van de totale toegediende dosis van het lokaal anestheticum, de toedieningsweg en de fysieke conditie van de patiënt. Veel van deze effecten kunnen verband houden met de gebruikte technieken, met of zonder bijdrage van het gebruikte medicament.

Neurologische reacties als gevolg van regionale anesthesie zijn persisterende anesthesie, paresthesie, parese of plegie van de onderste extremiteiten en verlies van sfinctercontrole.

<b>Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie 20951</b>	<b>RVG</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Samenvatting van de productkenmerken		
<b>1.3.1 SmPC</b>		
		Rev.nr. 1811      Pag. 5 van 8

### Acute systemische toxiciteit

Ernstige reacties door Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal teweeggebracht zijn identiek aan die waargenomen bij andere lokaal anesthetica. Deze reacties kunnen optreden ten gevolge van hoge systemische concentraties, zoals bij grove overdosering, te snelle absorptie, maar vooral door een ongewild intravasculair gegeven injectie (zie hoofdstuk „Overdosering“).

### Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, echter, bij kinderen kunnen vroege tekenen van toxiciteit door plaatselijke verdoving moeilijk te detecteren zijn, wanneer het blok wordt gegeven tijdens sedatie of algemene 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**

### Symptomen

Neurologische reacties variërend van tinnitus of nystagmus tot gegeneraliseerde aanvallen zijn mogelijk het gevolg van ongewilde intraveneuze injectie of buitengewone absorptie.

Als toxische ondergrens geldt een concentratie van 2,2 - 4 µg bupivacaïne per ml bloedplasma.

Toxische reacties, die als gevolg van een overdosering ontstaan, kunnen afhankelijk van hun intensiteit in twee verschillende symptoomgroepen worden onderverdeeld:

#### *Centraal-nerveuze symptomen*

lichte intoxicatie:

prikkeling aan lippen en tong, doofheid binnen de mondholte, oorsuizen, metaalachtige smaak, angst, rusteloosheid, rillingen, spiertrekkingen, braken, desoriëntatie.

matige intoxicatie:

spraakstoornis, sufheid, misselijkheid, braken, duizeligheid, moeheid, verward zijn, rillingen, choreatiforme bewegingen, krampaanvallen (tonisch-clonisch), wijde pupillen, versnelde ademhaling.

ernstige intoxicatie:

braken (gevaar van verstikken), verlamming van de sluitspier, verlies van spiertonus, stupor, onregelmatige ademhaling, ademhalingstilstand, coma, overlijden.

#### *Cardio-vasculaire symptomen*

lichte intoxicatie:


hartkloppingen, bloeddrukverhoging, polsversnelling, versnelde ademhaling.

matige intoxicatie:

polversnelling, aritmie, zuurstofgebrek, bleekheid.

ernstige intoxicatie:

ernstige cyanose, hartritme storingen (vertraagde hartslag, bloeddrukdaling, primair hartfalen, kamerfibrilleren, asystolie).

<b>Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie 20951</b>	<b>RVG</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Samenvatting van de productkenmerken		
<b>1.3.1 SmPC</b>	Rev.nr. 1811	

Indien de injectie van het lokaal anestheticum met een hoge snelheid wordt toegediend, kunnen ernstige toxische reacties zonder voorafgaande lichte intoxicatieverschijnselen optreden.

### Behandeling

De volgende tegenmaatregelen zijn noodzakelijk:

- onmiddellijke onderbreking van de toediening van Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal
- vrijmaken van de luchtwegen
- zuurstof toedienen; indien noodzakelijk met 100 % zuurstof assisterend of controlerend beademen (in het begin met mondstuk en beademingszakje, pas later met tracheaaltubus); met de zuurstofsubstitutie mag alleen gestopt worden wanneer alle vitale functies genormaliseerd zijn.
- zorgvuldig controleren van bloeddruk, pols en wijdte van de pupillen.

Verdere mogelijke tegenmaatregelen zijn:

- bij een acute ernstige daling van de bloeddruk moet het hoofd meteen naar beneden geplaatst worden; een  $\beta$  sympaticomimeticum wordt vervolgens langzaam intraveneus toegediend ( b.v. per minuut 10-20 druppels 1mg isoprenaline in 200 ml glucose 5%); tevens is een volumesubstitutie noodzakelijk( b.v. met kristalloïde oplossingen)
- bij verhoogde vagotonie (bradycardie) wordt atropine (0,5 tot 1,0 mg iv) toegediend; in het geval van hartstilstand is reanimatie noodzakelijk
- convulsies worden met kleine, herhaaldelijke hoeveelheden van zeer kort werkende barbituraten ( b.v. thiopental-natrium 25 tot 50 mg) of met diazepam 5 mg tot 10 mg iv behandeld; de dosis dient tot het moment van zekere controle in fracties te worden gegeven. Er wordt op gewezen dat in principe in de meeste gevallen de voorgeschreven beademing met zuurstof voor bestrijding van convulsies voldoende is. Bij aanhoudende krampeaanvallen worden thiopental-natrium (250 mg) en een kort-werkend spierrelaxans (b.v. succinylcholine 1mg/kg lichaamsgewicht) toegediend; en na intuberen met 100% zuurstof beademd. De convulsie-drempelwaarde varieert bij de mens nogal. Als ondergrens wordt 2,2  $\mu$ g bupivacaïne/ml bloedplasma aangegeven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**


### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Bupivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum van het amidetype met een hoge mate van anesthesische werkzaamheid. De werking berust op een verminderde permeabiliteit voor natrium-ionen van de membraan van de zenuwcel. Als gevolg hiervan wordt de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met als resultaat een reversibele plaatselijke gevoelloosheid.

De meest kenmerkende eigenschap van bupivacaïne is de lange werkingsduur. De werking houdt bij epidurale anesthesie ca. 3-4 uur aan.

Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal verschilt van de oplossingen met lagere concentratie (Bupivacaïne Aurobindo 2,5 mg/ml en 5 mg/ml) wegens het teweeg brengen van een wat diepere motorische blokkade.

Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal is bestemd voor lokale verdoving bij chirurgische ingrepen.

<b>Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie 20951</b>	<b>RVG</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Samenvatting van de productkenmerken		
<b>1.3.1 SmPC</b>	Rev.nr. 1811	Pag. 7 van 8

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en verdeling

De mate van systemische absorptie van bupivacaïne hangt af van de dosering, de toedieningsweg en de mate van vascularisatie van de injectieplaats. Toevoeging van adrenaline vertraagt de absorptie vanuit de injectieplaats.

Een verhoging van het gehalte aan  $\alpha_1$ -zuur glycoproteïne, zoals postoperatief voor kan komen na grote chirurgische ingrepen, kan aanleiding geven tot een verhoging van de totale bupivacaïneplasmaconcentratie.

De vrije bupivacaïneconcentratie blijft dan echter gelijk. Dit verklaart waarom totale bupivacaïneplasmaconcentraties boven de als toxisch beschouwde grens van 2,6 tot 3 mg/l bij deze patiënten goed worden verdragen.

### Metabolisme en eliminatie

Bupivacaïne wordt voor het overgrote deel gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden door de nieren. Slechts 6 % wordt onveranderd uitgescheiden. Evenals bij andere lokale anesthetica geschiedt de eliminatie hoofdzakelijk door biotransformatie.

Bij kinderen is de farmacokinetiek vergelijkbaar met die bij volwassenen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, natriumhydroxide en water voor injectie.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Toevoeging van bupivacaïne aan alkalische oplossingen veroorzaakt het neerslaan van bupivacaïne, aangezien de oplosbaarheid van bupivacaïne bij  $\text{pH} > 6,5$  beperkt is.

Bupivacaïne dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

### 6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid bedraagt 4 jaar. De oplossing bevat geen conserveermiddel en is dus alleen voor eenmalig gebruik en dient direct na openen te worden gebruikt.



### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacon met broombutyl stopper à 20 ml verpakt per 1 flacon

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

<b>Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal, oplossing voor injectie 20951</b>	<b>RVG</b> 
<b>Module 1</b> Samenvatting van de productkenmerken	
<b>1.3.1 SmPC</b>	Rev.nr. 1811      Pag. 8 van 8

De oplossing mag niet langdurig in contact komen met metalen bijv. van naalden of met delen van spuiten, omdat metaalionen in de oplossing aanleiding kunnen geven tot zwelling op de injectieplaats.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Nederland

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

Bupivacaïne Aurobindo 7,5 mg/ml epiduraal is in het register ingeschreven onder RVG 20951.

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

Eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2001  
Datum van laatste verlenging: 23 juli 2016

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

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 9 november 2018