

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Bupivacaïnehydrochloride 0,125% / Sufentanil 50 µg flacon à 50 ml, oplossing voor infusie.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per flacon van 50 ml: bupivacaïnehydrochloride (als 1-water) 62,5 mg en sufentanil (als citraat) 50 µg. De vloeistof heeft een concentratie van 1,25 mg/ml bupivacaïnehydrochloride en 1 µg/ml sufentanil.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor infusie

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Bupivacaïne / sufentanil is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar bij:

- Epidurale analgesie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

Epidurale analgesie:

Epiduraal als continue infusie: thoracale blokkade postoperatief 5-10 ml per uur (6,25-12,5 mg bupivacaïne en 5-10 µg sufentanil per uur); lumbale blokkade postoperatief 10-15 ml per uur (12,5-18,75 mg bupivacaïne en 10-15 µg sufentanil per uur), maximaal 400 mg bupivacaïne per 24 uur; lumbale blokkade tijdens de bevalling 5-10 ml per uur (6,25-12,5 mg bupivacaïne en 5-10 µg sufentanil per uur).

De veiligheid en werkzaamheid van bupivacaïne/sufentanil bij kinderen onder de 12 jaar is nog niet vastgesteld.

Wijze van toedienen

Na elke epidurale toediening dient de patiënt ten minste 1 uur te worden geobserveerd omdat vroege ademhalingsdepressie kan optreden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amide type
- Toediening in ontstoken en/ of geïnfecteerd gebied
- Myasthenia gravis
- Ernstige hypotensie, zoals bij cardiogene of hypovolemische shock
- Demyelinisatie
- Sepsis
- Bacteriëmie

- Ernstige bloeding
- Verhoogde intracraniale druk
- Ziekten van de wervelkolom die punctie onmogelijk maken
- Wervelmetastasen met epidurale uitbreiding
- Bloedingsneiging door stoornissen in de bloedstolling of therapeutisch gebruik van anticoagulantia
- Acute ademhalingsdepressie
- Cyanose
- Coma
- Ileus
- Bupivacaïne dient te worden vermeden bij Brugada-syndroom vanwege een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, hartstilstand en plotselinge dood

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product wordt alleen door medisch personeel toegediend.

Voorzichtigheid is geboden voor patiënten met in de anamnese:

- (Ernstige) leverfunctiestoornissen
- Nierfunctiestoornissen
- Verminderde cardiale reserve, omdat deze patiënten mogelijk minder goed in staat zijn de vertraging van de atrioventriculaire geleiding te compenseren
- Partieel of totaal atrioventriculair block
- Patiënten in een slechte algehele conditie
- Acidose of hypoxie, omdat bij deze patiënten het risico op en de ernst van toxische reacties van het centraal zenuwstelsel of het cardiovasculaire vaatstelsel verhoogd is
- Perifere neuropathie
- Chronische rugpijn
- Aortastenose of idiopathische hypertrofische subaortale stenose
- Gebruik tijdens de bevalling bij een slechte toestand van de foetus
- Kinderen en ouderen, vanwege een verhoogde gevoeligheid, vooral wat betreft de ademhalingsdepressie; verder komt bij kinderen en ouderen paradoxale opwinding voor
- Astma en COPD, verminderde respiratoire reserve en shock, omdat opioïden ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken
- Hartfalen, omdat opioïden orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken en dit risico hoger is bij patiënten met hartfalen
- Prostaathyperplasie, prostaatobstructie en recente operatie aan de urinewegen, omdat opioïden urineretentie kunnen veroorzaken
- Slaapapneu, omdat opioïden slaapapneu kunnen induceren of versterken
- Acuut buikletsel, omdat opioïden de symptomen hiervan kunnen verergeren of verergering van de symptomen kunnen maskeren
- Paracervicale blokkade in de obstetrie vanwege risico's op bradycardie bij de foetus. Bij perifere zenuwblokkade heeft een paracervicaal blok meer weerslag op de foetus dan andere in de obstetrie gebruikte blokkades. De foetale hartactie dient te worden bewaakt, aangezien foetale bradycardie regelmatig is waargenomen en vergezeld kan gaan van foetale acidose en hypoxie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

Partiële opiaat agonisten/ antagonist

Bij toevoeging van een partiële agonist/antagonist, waaronder ook het ontwenningmiddel nalmeleen, kunnen onthoudingsverschijnselen optreden. De combinatie moet worden

vermeden. In geval van buprenorfinepleister kan het omgekeerde wel: een opioïdagonist kan worden toegevoegd aan een buprenorfinepleister bij chronische hevige pijn.

Opiaat antagonisten

Naloxon en naltrexon zijn antagonisten van opioïden; bij combinatie kunnen onthoudingsverschijnselen optreden. Toevoeging van naloxon of naltrexon aan een opioïd wordt ontraden, tenzij naloxon of naltrexon bewust wordt toegepast als antidotum bij overdosering van een opioïd. Andersom kan bij toevoeging van een opioïd aan naloxon of naltrexon acute ademnood optreden.

Alcohol en centraal depressieve stoffen

De sedatieve werking van alcohol en andere centraal depressieve stoffen kan worden versterkt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bupivacaïne kan tijdens de zwangerschap worden toegepast, eventueel in combinatie met adrenaline voor vasoconstrictie. Bij toepassing tijdens de partus kunnen bijwerkingen of effecten op de vitale functies van de pasgeborene optreden, zoals bradycardie en ademhalingsdepressie. Vermijd gebruik bij een paracervicale blokkade.

Sufentanil dient alleen op strikte indicatie tijdens de zwangerschap te worden gebruikt en dan gedurende een zo kort mogelijke periode in de laagst mogelijke effectieve dosering. Bij gebruik vlak voor of tijdens de bevalling of keizersnede kan ademhalingsdepressie bij de foetus of neonat optreden, met name bij intraveneuze toediening. Bij epidurale toediening tot een totale dosis van 30 µg is geen effect op de moeder of pasgeborene waargenomen.

Borstvoeding

Bupivacaïne gaat in kleine hoeveelheden over in de borstvoeding. Er worden bij therapeutische doses geen effecten op de zuigeling verwacht.

Sufentanil gaat over in de moedermelk. Het geven van borstvoeding bij langdurig gebruik van sufentanil wordt ontraden vanwege het risico op ademhalingsdepressie.

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

Bupivacaïne / sufentanil heeft een ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bupivacaïne

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hypotensie, bradycardie en misselijkheid zijn de meest voorkomende gemelde bijwerkingen die optreden bij meer dan 10% van de met bupivacaïne behandelde patiënten.

Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabellen geven een overzicht van de bijwerkingen van bupivacaïne. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: 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).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties, anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms Zelden Onbekend	Duizeligheid, paresthesie, postspinale hoofdpijn Verschijnselen van CZS- toxiciteit (convulsies, paresthesieën rond de mond, verdoofd gevoel van de tong, dysesthesie, parese, verhoogde gehoorscherppte, bewustzijnsverlies, tremor, licht gevoel in het hoofd, oorsuizen en spraakstoornissen, spierzwakte en rugpijn) Neuropathie, perifere zenuwschade, arachnoïditis, paraplegie, paralyse, onbedoelde totale spinale blokkade Meningitis, epiduraal abces, verlies van sfinctercontrole
Oogaandoeningen	Zelden	Visusstoornissen, diplopie
Hartaandoeningen	Zeër vaak Zelden	Bradycardie Hartstilstand, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Zeër vaak Vaak	Hypotensie Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Ademhalingsdepressie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeër vaak Vaak	Misselijkheid, obstipatie Braken
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie, incontinentie

Bupivacaïne is relatief cardiotoxisch. Bij epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkade zijn hartstilstand en sterfte gemeld; in sommige gevallen bleek reanimatie moeilijk of onmogelijk.

Na herhaalde injecties of langdurige infusies zijn gevallen van leverfunctiestoornis met reversibele stijging van ALAT, AF en bilirubine waargenomen. Bij tekenen van matige tot ernstige leverfunctiestoornis moet de behandeling worden gestaakt.

Sufentanil

Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabellen geven een overzicht van de bijwerkingen van sufentanil. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: 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).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Anorexie
Psychische stoornissen	Niet bekend	Agitatie, euforie, hallucinaties, stemmingsveranderingen, abnormale gedachten, dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Sufheid, hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, convulsies, vertigo, hyperalgesie, bewegingsstoornissen
Oogaandoeningen	Niet bekend	Visusstoornissen, miose
Hartaandoeningen	Niet bekend	Syncope
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Blozen, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Vroegtijdige ademhalingsdepressie, bronchospasmen, longoedeem, dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend	Misselijkheid, obstipatie, braken, buikpijn, dyspepsie, smaakstoornissen, ileus
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Stijging van leverenzymwaarden, pijn of spasmen van de galwegen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Huiduitslag, jeuk, allergische reacties, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spiertrekkingen, hypertonie
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Slapeloosheid, zweten, asthenie, droge mond, nachtmerries, paresthesie, rillingen, koorts, malaise, perifeer oedeem, gewenning en lichamelijke afhankelijkheid, amenorroe, verminderd libido en impotentie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om 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

Bupivacaïne

Systemische toxiciteit van bupivacaïne kan na overdosering ook optreden na onbedoelde intravasculaire toediening of zeer snelle injectie van therapeutische doseringen.

Na overdosering treedt systemische toxiciteit op 15-60 minuten na de injectie. Bij onbedoelde intravasculaire injectie treedt systemische toxiciteit binnen enkele seconden tot minuten op.

Bij overdosering met bupivacaïne is er een bifasisch patroon van effecten op het centraal zenuwstelsel. In de eerste fase is er sprake van stimulatie en in de tweede fase is er juist depressie van het centraal zenuwstelsel. Bij massale overdosis kan bovendien cardiale toxiciteit ontstaan. Bupivacaïne is meer toxisch dan overige lokale anesthetica. De eerste effecten op het centraal zenuwstelsel zijn: paresthesieën, duizeligheid, oorsuizen en visusstoornissen. Bovendien kunnen dysartrie, spiertrekkingen en tremoren voorkomen, eventueel gevolgd door gegeneraliseerde convulsies. Ook verwardheid, onrust, desoriëntatie, agitatie, ataxie, doofheid, tachycardie en hypertensie kunnen hierbij worden gezien. Na deze fase van stimulatie kan een fase van depressie van het centraal zenuwstelsel volgen, met name in geval van een matige of ernstige intoxicatie. Symptomen hierbij zijn sufheid, coma, hyporeflexie, ademhalingsdepressie tot apnoe en bradycardie. Hierbij kunnen ook effecten op perifere gladde spieren optreden, leidend tot hypotensie en mogelijk cardiovasculaire collaps. Verder kunnen misselijkheid en braken gezien worden.

Toxiciteit van het cardiovasculaire systeem komt voor in ernstige gevallen en wordt in het algemeen voorafgegaan aan verschijnselen van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel. Bij patiënten die sterk gesedeerd 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.

Lokale effecten van bupivacaïne na ingestie, huidcontact of oogcontact bestaan voornamelijk uit hypaesthesie.

De behandeling van een overdosering is symptomatisch. De behandeling van systemische toxiciteit is gericht op het stoppen van convulsies en een goede zuurstofvoorziening, zo nodig met ondersteunende of gecontroleerde beademing. Behalve ondersteunende maatregelen kan bij convulsies zo nodig diazepam of thiopental worden toegepast. De convulsiedrempel kan worden verhoogd door hyperventilatie en verwijderen van CO₂. 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.

Sufentanil

De belangrijkste symptomen van opioïd intoxicatie zijn analgesie, sedatie (met bewustzijnsdaling tot coma), misselijkheid en braken, miosis, dysforie, hypothermie, urineretentie, hyporeflexie, ademhalingsdepressie, onregelmatige ademhaling, bradycardie, hypotensie en obstipatie. Tevens kunnen voorkomen verwardheid, hoofdpijn, spierspasmen en jeuk. Bij intoxicatie kan de opioïdantagonist naloxon gegeven worden om coma en ademhalingsdepressie tegen te gaan. Naloxon moet langzaam worden toegediend, om acute onthoudingsverschijnselen te voorkomen. In geval van convulsies kan diazepam gegeven worden.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïden, ATC-code: N01AH03.

Farmacotherapeutische categorie: lokale anesthetica, ATC-code: N01BB01.

Werkingsmechanisme

Bupivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum van het amide type. De werking berust op een verminderde permeabiliteit voor natriumionen van de membraan van de zenuwcel. Hierdoor wordt de depolarisatiesnelheid en de excitatiedrempel verhoogd, met als resultaat een reversibele plaatselijke gevoelloosheid. Het beïnvloedt de sensorische zenuwen meer dan de motorische zenuwen en is ideaal voor analgesie zonder motorische blokkade. De maximale bloedconcentratie hangt af van de plaats van injectie en is het hoogst na een intercostale zenuwblokkade. De totale dosis is, meer dan de concentratie, een bepalende factor voor de pieken in de bloedspiegel.

Sufentanil is een opiaatagonist. Opioïden oefenen hun effect uit door specifieke receptoren in het centrale zenuwstelsel te bezetten. Er zijn verschillende opioïdreceptoren, waarvan de belangrijkste zijn: mu (μ), kappa (κ) en delta (δ). Analgesie wordt vooral verkregen door activering van μ - en κ -receptoren. Activering van de κ -receptor geeft verder miosis, sedering, dysforie en psychotomimetische effecten. De μ -receptor heeft te maken met supraspinale analgesie, ademhalingsdepressie, euforie en (fysische) afhankelijkheid.

Alle opiaatagonisten activeren de μ -receptor, in een aantal gevallen ook de κ -receptor en soms de δ -receptor. Verschillen worden gevonden in bijwerkingen, snelheid, duur en de sterkte van werking en in het optreden van gewenning en afhankelijkheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bupivacaïne

Na epidurale toediening treedt de werking na 10-30 min in en houdt 1-2 uur (2,5 mg/ml), 2-3 (5 mg/ml) of 3-4 uur (7,5 mg/ml) aan. De mate van spierrelaxatie is afhankelijk van de concentratie, bij 1,25 – 2,5 mg/ml is deze minimaal, bij 5 mg/ml matig en bij 7,5 mg/ml dieper.

Absorptie

De absorptie vanuit de epidurale ruimte is volledig en bifasisch met halfwaardetijden van 7 minuten en 6 uur.

Distributie

Het wordt met name gebonden aan α 1-zuur glycoproteïne; de plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 96%. Het verdeelingsvolume is ongeveer 73 liter.

Biotransformatie

Bupivacaïne wordt uitgebreid in de lever gemetaboliseerd, voornamelijk door aromatische hydroxylering tot 4-hydroxybupivacaïne en N-dealkylering tot pitecolylxylidine (PPX), beide gemedieerd door CYP3A4. De farmacologische activiteit van de metabolieten is minder dan die van bupivacaïne.

Eliminatie

Ongeveer 1% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine en ongeveer 5% als PPX. De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2,7 uur. Bij een verhoogd α 1-zuur glycoproteïne-gehalte, bijvoorbeeld postoperatief na een grote ingreep, kan de plasmaconcentratie totaal bupivacaïne zijn verhoogd. De vrije bupivacaïne-concentratie blijft

echter gelijk. Bij dergelijke patiënten wordt een plasmaconcentratie totaal bupivacaïne boven de als toxisch beschouwde grens goed verdragen.

Sufentanil

Na epidurale toediening treedt de werking na 5-10 minuten in. De werkingsduur is afhankelijk van de dosering. Na toediening van 50 µg houdt de werking 4-6 uur aan. Gelijktijdige toediening van 50-75 µg adrenaline verlengt de analgesieduur.

Na epidurale toediening van 0.75 µg/kg lich.gewicht bij kinderen treedt de werking in na gemiddeld 3 min en houdt gemiddeld 198 min aan.

Absorptie

Na epidurale toediening van sufentanil wordt de Cmax in plasma binnen 10 minuten bereikt.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van sufentanil bedraagt ongeveer 93% en het verdelingsvolume bij steady state is ongeveer 350 liter.

Biotransformatie

Sufentanil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 tot norsufentanil en desmethylsufentanil.

Eliminatie

Sufentanil wordt voornamelijk met de urine uitgescheiden.

De eliminatie uit het plasma verloopt trifasisch. De afnamesnelheid van de plasmaconcentratie wordt vooral bepaald door de halfwaardetijd in de distributiefase en minder door de eliminatiehalfwaardetijd; de distributiehalfwaardetijd is gemiddeld 3 min (250 µg) of 50 min (500-1500 µg). De terminale eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is afhankelijk van de dosis en bedraagt ong. 4 uur (250 µg) of 10-16 uur (500-1500 µg).

De eliminatiehalfwaardetijd is aanzienlijk verlengd bij patiënten die hartchirurgie ondergaan en bij neonaten, en iets verlengd bij ouderen en bij lever- of nierfunctiestoornis.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur
Natriumhydroxide
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

De flacon is 3 jaar houdbaar. Na optrekken in een spuit is de oplossing 24 uur houdbaar bij kamertemperatuur.

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaren beneden 25 °C, niet in koelkast of vriezer.

Donker bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning of opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

12 flacons à 50 ml worden verpakt in een autolock doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

7. Fabrikant

Apotheek Spaarne Gasthuis
Boerhaavelaan 24
2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

Maart 2026