

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marcaine 0,25% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie
Marcaine 0,5% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Marcaine 0,25 % Adrenaline 1:200.000 bevat bupivacaïne hydrochloride (overeenkomend met 2,5 mg/ml anhydrisch bupivacaïne hydrochloride) en adrenalinebitartraat (overeenkomend met 5 µg/ml adrenaline).

Marcaine 0,5 % Adrenaline 1:200.000 bevat bupivacaïne hydrochloride (overeenkomend met 5 mg/ml anhydrisch bupivacaïne hydrochloride) en adrenalinebitartraat (overeenkomend met 5 µg/ml adrenaline).

Hulpstoffen met bekend effect:

Marcaine 0,25 % Adrenaline 1:200.000 en Marcaine 0,5 % Adrenaline 1:200.000 bevatten natrium 3,3 mg/ml en natriummetabisulfiet 0,5 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Marcaine 0,5% Adrenaline : Anesthesie voor operaties bij volwassenen en kinderen boven de 12 jaar
Acute pijnbehandeling bij volwassenen en kinderen boven de 12 jaar

Marcaine 0,25% Adrenaline : Anesthesie voor operaties bij volwassenen en kinderen boven de 12 jaar
Acute pijnbehandeling bij volwassenen en kinderen boven de 1 jaar

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar

De volgende tabel geeft aanwijzingen voor de dosering voor de courant gebruikte technieken bij de gemiddelde volwassene. De cijfers weerspiegelen het verwachte gemiddelde vereiste doseringsbereik. Standaardreferentiewerken moeten geraadpleegd worden voor factoren in verband met specifieke bloktechnieken en voor vereisten van de individuele patiënt.

N.B. Wanneer langdurige blokken worden gebruikt, hetzij door continue infusie hetzij door herhaalde bolus toediening, moeten de risico's van het bereiken van een toxische plasmaconcentratie of het veroorzaken van lokale zenuwbeschadiging worden beschouwd.

De ervaring van de clinicus en de kennis van de lichamelijke gesteldheid van de patiënt zijn belangrijk bij het berekenen van de vereiste dosis. De laagst vereiste dosis voor voldoende anesthesie moet gebruikt worden.

Individuele variaties van intreden van effect en werkingsduur kunnen zich voordoen. De duur kan verlengd worden met oplossingen die adrenaline bevatten.

N.B. Het risico van systemische effecten van adrenaline met grote hoeveelheden van oplossingen die adrenaline bevatten moet in overweging genomen worden. Marcaine met adrenaline mag niet worden gebruikt voor een epiduraal blok als analgesie tegen pijn tijdens de bevalling (met uitzondering van het gebruik als testdosis) vermits niet werd aangetoond dat de voordelen van toevoeging van adrenaline opwegen tegen de risico's.

Doseringsaanbevelingen voor volwassenen

	Conc mg/ml	Volume ml	Dosis mg	Aanvang min	Werkingsduur uur ^{g)}
ANESTHESIE BIJ CHIRURGISCHE INGEPEN					
Lumbale epidurale toediening^{a)} Chirurgie	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Lumbale epidurale toediening^{a)} Keizersnee	5,0	15-30	75-150	15-30	2-6
Thoracale epidurale toediening^{a)} Chirurgie	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	3-4
Caudale epidurale blokkade^{a)}	2,5	20-30	50-75	20-30	3-4
	5,0	20-30	100-150	15-30	4-6
Grote zenuwblokkade^{b)} (bv. plexus brachialis, nervus femoralis, nervus ischiadicus)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Veldblokkade (Field Block) (bv. kleine zenuwblokkades en infiltratie)	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5,0	≤30	≤150	1-10	3-8
ACUTE PIJNBEHANDELING					
Lumbale epidurale toediening Intermitterende injecties ^{c, h)} (bv. postoperatieve pijnbestrijding)	2,5	6-15; minimuminterval 30 minuten	15-37,5; minimuminterval 30 minuten	2-5	1-2
Lumbale epidurale toediening Continue infusie ^{d, h)}	2,5	5-7,5/uur	12,5-18,8/uur	-	-
Thoracale epidurale toediening Continue infusie ^{d)}	2,5	4-7,5/uur	10-18,8/uur	-	-
Intra-articulaire blokkade^{f)} (bv. enkele injectie na artroscopie van de knie)	2,5	≤40	≤100 ^{e)}	5-10	2-4 uur na uitwassing
Veldblokkade (Field Block) (bv. kleine zenuwblokkades en infiltratie)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

a) De dosis omvat de testdosis.

- b) De dosis voor een grote zenuwblokkade moet worden aangepast aan de toedieningsplaats en de status van de patiënt. Interscalenusblokkades en supraclaviculaire blokkades in de plexus brachialis kunnen gepaard gaan met een hogere frequentie ernstige bijwerkingen, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum. Zie ook rubriek 4.4.
- c) In totaal ≤ 400 mg/24 uur.
- d) Deze oplossing wordt vaak gebruikt als pijnbestrijding via epidurale toediening in combinatie met een geschikte opioïde. In totaal ≤ 400 mg/24 uur.
- e) Indien bij dezelfde patiënt bijkomende bupivacaïne wordt gebruikt door middel van andere technieken, mag de totale dosislimiet van 150 mg niet worden overschreden.
- f) Er zijn post-marketingmeldingen gedaan van chondrolyse bij patiënten die een postoperatieve intra-articulaire continue infusie kregen met lokale anesthetica. Marcaine is niet goedgekeurd voor deze indicatie (zie ook rubriek 4.4).
- g) Marcaine met adrenaline.
- h) Marcaine met adrenaline mag niet worden gebruikt voor een epiduraal blok als analgesie tegen pijn tijdens de bevalling (met uitzondering van het gebruik als testdosis) vermits niet werd aangetoond dat de voordelen van toevoeging van adrenaline opwegen tegen de risico's.

Doorgaans zijn voor anesthesie voor heelkunde (bv. epidurale toediening) hogere concentraties en dosissen vereist. Indien een minder diep blok vereist is (bv. pijnbestrijding bij de bevalling), is gebruik van een lagere concentratie aangewezen. Het volume geneesmiddel zal een invloed hebben op de uitgebreidheid van de anesthesie.

Pediatrische patiënten van 1 tot 12 jaar

De veiligheid en doeltreffendheid van Marcaine 0,5 % Adrenaline bij kinderen <12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar. Lagere sterktes zijn mogelijk beter geschikt voor toediening aan kinderen van 1 tot 12 jaar oud.

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

De doses in de tabel moeten als richtlijnen voor gebruik in pediatrie beschouwd worden. Er komen individuele variaties voor. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke verlaging van de dosering nodig die op het ideale lichaamsgewicht gebaseerd dient te worden. Men dient standaardhandboeken te raadplegen voor factoren die van invloed zijn op specifieke blokkeringstechnieken en voor de vereisten voor de individuele patiënt.

De laagste dosis die nodig is voor adequate verdoving moet gebruikt worden.

De duur kan verlengd worden met de oplossingen die adrenaline bevatten.

Opmerking: men dient rekening te houden met het risico op systemische effecten van adrenaline bij het gebruik van grote volumes adrenaline-bevattende oplossingen.

Doseringsaanbevelingen voor kinderen van 1 tot 12 jaar

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dosis mg/kg	Aanvang min	Werkingsduur uur
Marcaine met en zonder adrenaline					
ACUTE PIJNBEHANDELING (per-en postoperatief)					
Caudale epidurale toediening	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dosis mg/kg	Aanvang min	Werkingsduur uur
Lumbale epidurale toediening	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Thoracale epidurale toediening^{b)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Marcaine zonder adrenaline					
Veldblokkade (Field Block) (bv. kleine zenuwblokkades en infiltratie)	2,5 5,0		0,5-2,0 0,5-2,0		
Blokkade van perifere zenuwen (bv. de n. ilioinguinalis – n. iliohypogastricus)	2,5 5,0		0,5-2,0 0,5-2,0	a) a)	

- De aanvang en duur van perifere zenuwblokkades zijn afhankelijk van het type blokkade en de toegediende dosis
- Thoracale epidurale blokkades dienen geplaatst te worden met stapsgewijze verhoging van de dosering tot het gewenste anesthesieniveau is bereikt.

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

Wijze van toediening

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar

Om intravasculaire injectie te voorkomen, moet herhaaldelijk geaspireerd worden vóór en tijdens toediening van de hoofddosis. Deze moet traag geïnjecteerd worden of in opklimmende dosissen aan een snelheid van 25-50 mg/min, terwijl de vitale functies van de patiënt van nabij opgevolgd worden en verbaal contact gehouden wordt. Vóór een epidurale anesthesie wordt een testdosis van 3 tot 5 ml bupivacaïne met adrenaline aanbevolen. Een onopzettelijke intravasculaire injectie kan herkend worden aan een tijdelijke versnelling van de hartfrequentie. Een per ongeluk toegediende intrathecale injectie kan herkend worden aan tekenen van een spinaal blok. In geval van toxische symptomen moet de injectie onmiddellijk 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

Om intravasculair injecteren te vermijden, moet aspiratie herhaald worden voor en tijdens het toedienen van de hoofddosis. Deze moet langzaam en in oplopende doses geïnjecteerd worden, met name bij lumbale en thoracale epidurale toediening, waarbij men de vitale parameters van de patiënt voortdurend en nauwlettend moet observeren.

Peritonsillaire infiltratie is bij kinderen boven de 2 jaar uitgevoerd met bupivacaïne 2,5 mg/ml in een dosis van 7,5-12,5 mg per tonsil.

Blokkades van de n. ilioinguinalis-n. iliohypogastricus zijn bij kinderen van 1 jaar of ouder uitgevoerd met bupivacaïne 2,5 mg/ml in een dosis van 0,1-0,5 ml/kg, equivalent aan 0,25-1,25 mg/kg. Aan kinderen van 5 jaar of ouder is bupivacaïne 5 mg/ml toegediend in een dosis van 1,25-2 mg/kg.

Voor penisblokkades is bupivacaïne 5 mg/ml gebruikt in totale doses van 0,2-0,5 ml/kg, equivalent aan 1-2,5 mg/kg.

De veiligheid en doeltreffendheid van Marcaine met en zonder adrenaline bij kinderen <1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor lokale anesthetica van het amide-type of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bupivacaïne is tegenaangewezen voor intraveneuze regionale anesthesie (Bier's blok) gezien het gevaar voor systemische intoxicatie bij het losmaken van de knelband.
- Oplossingen met adrenaline zijn tegenaangewezen in geval van aritmie, ischemische cardiopathie, hypertensie, thyreotoxicose en ernstige diabetes.
- Gezien het gevaar voor necrose mogen oplossingen met adrenaline niet worden gebruikt voor organen met een terminale circulatie zoals de vingers, de tenen, de neus, de oren en de penis.
- Lokale anesthetica zijn tegenaangewezen voor epidurale anesthesie bij patiënten met uitgesproken hypotensie zoals in geval van cardiogene en hypovolemische shock.
- Een paracervicaal blok kan de foetus meer beïnvloeden dan gelijk welke ander blok in de verloskunde. Ten gevolge van de systemische toxiciteit van bupivacaïne dienen speciale voorzorgen te worden genomen bij gebruik van bupivacaïne.
- Marcaine Adrenaline oplossingen zijn tegenaangewezen voor verloskundige anesthesie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gevallen van hartstilstand of overlijden werden gemeld bij gebruik van bupivacaïne voor epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkade. In sommige gevallen was de reanimatie moeilijk of onmogelijk, ondanks een schijnbaar adequate voorbereiding en een passende behandeling. De meeste van deze gevallen hadden betrekking op bupivacaïne 7,5 mg/ml (zie rubriek 4.3).

Zoals alle lokale anesthetica kan bupivacaïne acuut toxische effecten veroorzaken ter hoogte van het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem wanneer het gegeven wordt tijdens lokale anesthesie waarbij hoge plasmaconcentraties bereikt worden. Dit komt voornamelijk voor na een accidentele intravasculaire toediening of bij injectie in sterk gevasculariseerde zones. Ventriculaire aritmie, ventriculaire fibrillatie, plotse cardiovasculaire collaps en overlijden werden gerapporteerd bij hoge systemische concentraties bupivacaïne.

Regionale anesthesieën moeten steeds worden uitgevoerd in een degelijk uitgeruste ruimte en met bekwaam personeel: de nodige uitrusting en medicatie voor controle van de patiënt en noodreanimatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn. Bij het aanleggen van uitgebreide zenuwbloks, of bij gebruik van hoge doses moet een intraveneuze canule worden aangebracht voordat het lokale anestheticum wordt geïnjecteerd. Artsen dienen een adequate en juiste opleiding te hebben gekregen aangaande de te gebruiken technieken en dienen op de hoogte te zijn van de diagnostiek en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties die zich bij het gebruik van lokale anesthetica kunnen voordoen (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Bij uitgebreide perifere zenuwbloks is het mogelijk dat grote volumes van het lokaal anestheticum toegediend moeten worden ter hoogte van sterk doorbloede plaatsen dichtbij belangrijke bloedvaten. Hier bestaat een verhoogd risico op een intravasculaire injectie en/of een snelle systemische absorptie. Dit kan leiden tot hoge plasmaspiegels.

Hoewel lokale anesthesie meestal de optimale anesthesietechniek is, dienen sommige patiënten van dichtbij gevolgd te worden om het risico op ernstige bijwerkingen te beperken:

- bejaarde patiënten en patiënten met een slechte algemene toestand;
- patiënten met een partieel of totaal AV-blok, want lokale anesthesie kan een vertragend effect op de myocard geleiding hebben;
- patiënten met een gevorderde leveraandoening of een ernstige nierdysfunctie;

- patiënten in de laatste fase van de zwangerschap;
- patiënten die behandeld worden met anti-aritmica van klasse III (bv. amiodaron) moeten onder toezicht en ECG- monitoring geplaatst worden, aangezien de effecten ter hoogte van het hart elkaar kunnen versterken.

Sommige lokaal anesthesische technieken kunnen – onafhankelijk van het gebruikte anestheticum – gepaard gaan met ernstige bijwerkingen:

- Bij een centrale blokkade, vooral bij hypovolemische patiënten, dient rekening gehouden te worden met het optreden van een cardiovasculaire depressie. Daarom moet epidurale anesthesie voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met cardiovasculaire insufficiëntie.
- Bij retrobulbaire injecties kan het in zeer uitzonderlijke gevallen gebeuren dat het lokaal anestheticum naar de subarachnoïdale ruimte lekt en een tijdelijke blindheid, een cardiovasculaire collaps, apnoe, convulsies, ... veroorzaakt.
- Retro- en peribulbaire injecties van lokale anesthetica houden een licht risico in op een persisterende dysfunctie van de oogspier. Tot de primaire oorzaken behoren trauma en/of lokale toxische effecten op de spieren en/of de zenuwen. De ernst van dergelijke reacties hangt af van de intensiteit van het trauma, de concentratie van het lokaal anestheticum en de blootstellingsduur van het weefsel aan het lokaal anestheticum. Daarom zal men, zoals bij alle lokale anesthetica, de laagst mogelijke concentratie en de lichtst mogelijke dosis van het lokale anestheticum gebruiken die nog doeltreffend zijn. De aanwezigheid van vasoconstrictoren kan de weefselreacties verergeren en zij zullen dan ook enkel gebruikt worden wanneer dit formeel geïndiceerd is. Injecties ter hoogte van het hoofd en de hals kunnen accidenteel intravasculair gebeuren en zo cerebrale symptomen veroorzaken, zelfs bij lage doses.
- Een paracervicaal blok kan soms foetale bradycardie of tachycardie veroorzaken. Het hartritme van de foetus moet dus nauwkeurig gecontroleerd worden.
- Er waren postmarketing meldingen van chondrolyse bij patiënten die postoperatief intra-articulaire continue infusie van lokale anesthetica kregen. De meeste meldingen van chondrolyse betroffen het schoudergewricht. Omdat er meerdere bijdragende factoren zijn en omwille van tegenstrijdigheden in de wetenschappelijke literatuur over het werkingsmechanisme, werd een oorzakelijk verband niet aangetoond. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor MARCAINE Adrenaline.

Een epidurale anesthesie kan tot hypotensie en bradycardie leiden. Het risico op dergelijke effecten kan gereduceerd worden door het inspuiten van een vasopressor. De hypotensie dient snel behandeld te worden met intraveneuze toediening van een sympathicomimeticum, welke zo nodig kan herhaald worden.

Bij intra-articulaire injectie van bupivacaïne is voorzichtigheid geboden bij vermoeden van een recent belangrijk intra-articulair trauma of als extensieve ruwe oppervlakten binnen het gewricht werden gecreëerd als gevolg van de chirurgische ingreep. Dit kan de absorptie versnellen en leiden tot hogere plasmaconcentraties.

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van adrenaline-oplossingen bij patiënten met een ernstige of niet behandelde hypertensie, in geval van thyreotoxicose, ischemische hartaandoeningen, hartblok, cerebrovasculaire insufficiëntie, gevorderde diabetes en iedere andere pathologie die door adrenaline kan verergerd worden. Deze oplossingen moeten met voorzichtigheid gebruikt worden en in beperkte hoeveelheden voor lichaamsdelen met een terminale circulatie, extremiteiten en weinig doorbloede lichaamsdelen.

De Marcaine Adrenaline-oplossingen bevatten natriummetabisulfiet, een sulfiet dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) kan veroorzaken.

De prevalentie van sulfietovergevoeligheid in de totale populatie is niet bekend en vermoedelijk laag. Overgevoeligheid voor sulfiet treedt vaker op bij astmatici dan bij niet-astmatische personen.

Dit middel bevat 65,4 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,27% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van Marcaine bij kinderen <1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

De veiligheid en doeltreffendheid van Marcaine 0,5% Adrenaline bij kinderen <12 jaar zijn niet vastgesteld.

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

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

Voor epidurale anesthesie moeten kinderen oplopende doses krijgen op basis van hun leeftijd en gewicht, omdat met name epidurale anesthesie ter hoogte van de thorax tot ernstige hypotensie en ademhalingsmoeilijkheden kan leiden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-aritmica:

- Bupivacaïne dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten behandeld met andere lokale anesthetica of met geneesmiddelen waarvan de structuur verwant is aan die van de lokale anesthetica van het amide-type – zoals bijvoorbeeld lidocaïne, tocaïnide en mexiletine – aangezien de systemische toxische effecten cumulatief zijn.
- Specifieke interactie-studies met bupivacaïne en anti-aritmica van klasse III (bv. amiodaron) werden niet uitgevoerd, maar het wordt aangeraden om voorzichtig te zijn bij deze combinatie (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers:

- competitief antagonisme met adrenaline: vormen met adrenaline dienen derhalve te worden vermeden.
- ventriculaire depressie en verlaging van het bloeddebiet door de lever. Hoge doses bupivacaïne (dat in de lever wordt gemetaboliseerd) dienen derhalve te worden vermeden.
- Niet-selectieve bètablokkers zoals propranolol verhogen het effect van adrenaline op de bloeddruk en kunnen leiden tot een ernstige hypertensie en bradycardie.

Digitalispreparaten: gevaar voor bradycardie en stoornissen van de atrioventriculaire geleiding.

Cimetidine: is een CYP 3A4 inhibitor en vertraagt zodoende het levermetabolisme van bupivacaïne (een CYP 3A4 substraat), wat tot een toename van de bloedconcentratie van bupivacaïne en tot een toegenomen toxiciteit kan leiden.

MAO-inhibitoren vertonen een interactie met adrenaline (gevaar voor potentialisatie van de cardiovasculaire effecten).

Tricyclische antidepressiva: Oplossingen met adrenaline dienen over het algemeen niet of met zorg aan patiënten, die tricyclische antidepressiva slikken, te worden toegediend omdat dit in een persisterende hypertensie kan resulteren.

Oxytocische geneesmiddelen van het ergot-type: Het gelijktijdige gebruik van MARCAINE Adrenaline-oplossingen en oxytocische geneesmiddelen van het ergot-type kan een ernstige en persisterende hypertensie veroorzaken en eventueel ook cerebrovasculaire en cardiovasculaire accidenten.

Neuroleptica: Neuroleptica zoals fenothiazines kunnen het effect van adrenaline op de bloeddruk verminderen of omkeren en zo een toename van de hypotensieve respons en een tachycardie veroorzaken.

Inhalatieanesthesie: Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van adrenaline bevattende oplossingen bij patiënten die algehele anesthesie via inhalatie toegediend krijgen, zoals bijv. chloroform, halothaan, enfluraan, cyclopropan of trichloorethyleen aangezien dit aanleiding kan geven tot het optreden van ernstige aritmieën.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat bupivacaïne niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Marcaine kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit nodig is.

Borstvoeding

Bupivacaïne metabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische doses van Marcaine worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Marcaine kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er bestaan geen gegevens aangaande de invloed van het gebruik van bupivacaïne op de mogelijkheid van mannen of vrouwen om een kind te verwekken.

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

Naast het direct anestetisch effect, kunnen lokale anesthetica een zeer lichte invloed hebben op de mentale functie en coördinatie, zelfs in afwezigheid van een duidelijke toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel. Dit kan tijdelijk de bewegingen en alertheid verstoren.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Het bijwerkingenprofiel van Marcaine is vergelijkbaar met dat van andere langwerkende 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 en 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 regionale anesthesie, met name van epidurale- en spinale anesthesie.

Frequentie	Orgaanklasse	Bijwerking
Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Bloedvataandoeningen	Hypotensie
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Bloedvataandoeningen	Hypertensie
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken
	Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie, duizeligheid
	Hartaandoeningen	Bradycardie
	Nier- urine- wegaandoeningen	Urineretentie
Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zenuwstelselaandoeningen	Tekenen en symptomen van toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel (convulsies, paresthesie circumoraal, doof gevoel van tong, hyperacusis, visuele stoornissen, bewusteloosheid, tremor, duizeligheid, tinnitus, dysartrie)
Zelden	Hartaandoeningen	Hartstilstand, hartaritmieën

($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Immuunsysteemaandoeningen Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zenuwstelselaandoeningen Oogaandoeningen	Allergische reacties, anafylactische shock/reacties Respiratoire depressie Neuropathie, perifere zenuwbeschadiging, arachnoïditis, paresis en paraplegie Diplopie
-----------------------------------	---	--

4.8.1 Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties hebben vooral betrekking op het centraal zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire systeem. Dergelijke reacties worden veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum, die kunnen voorkomen ten gevolge van een (onopzettelijke) intravasculaire injectie, overdosis of uitzonderlijk snelle absorptie uit sterk doorbloede zones (zie rubriek 4.4). CZS reacties zijn vergelijkbaar voor alle lokale anesthetica van het amide-type, terwijl cardiovasculaire reacties meer afhankelijk zijn van het geneesmiddel, zowel kwantitatief als kwalitatief.

Toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel

De toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel is een stapsgewijze respons gekenmerkt door symptomen en tekens van toenemende ernst. De eerste symptomen zijn gewoonlijk de volgende: duizeligheid, paresthesie circumoraal, doof gevoel van de tong, tinnitus, hyperacousis en visuele stoornissen. Dysartrie, spiertrekkingen of tremor zijn ernstiger en kunnen het optreden van veralgemeende convulsies voorafgaan. Deze symptomen mogen niet verward worden met een neurotisch gedrag. Bewusteloosheid en convulsies van het type grand-mal kunnen hierna optreden en enkele seconden tot enkele minuten duren. Hypoxie en hypercapnie kunnen na de convulsies snel optreden wegens de toegenomen spieractiviteit gepaard gaand met interferentie met de normale ademhaling en een ademstilstand. In ernstige gevallen kan apnoe optreden. Acidosis, hyperkaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie vergroten en breiden de toxische effecten van de lokale anesthetica uit.

Herstel treedt op na herverdeling van de lokale anesthetica vanuit het centraal zenuwstelsel en van het daaropvolgende metabolisme en de excretie. Herstel kan snel optreden, tenzij hoge doses van het geneesmiddel werden geïnjecteerd.

Cardiovasculaire toxiciteit

Cardiovasculaire toxiciteit kan waargenomen worden in ernstige gevallen en wordt meestal voorafgegaan door tekens van toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel. Bij patiënten die zwaar gesedeerd worden of die een algemeen anestheticum toegediend krijgen, kunnen prodromale symptomen ter hoogte van het CZS afwezig zijn. Bij hoge systemische concentraties van lokale anesthetica kunnen hypotensie, bradycardie, aritmie en zelfs hartstilstand optreden, maar in zeldzame gevallen kwam een hartstilstand voor zonder prodromale effecten ter hoogte van het CZS.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen zijn bijwerkingen vergelijkbaar met die bij volwassenen, maar bij kinderen kunnen vroege tekens van lokale anesthesische toxiciteit gemaskeerd worden als de blokkade tijdens algehele anesthesie wordt gegeven.

4.8.2 Behandeling van de acute toxiciteit

De injectie van het lokaal anestheticum moet onmiddellijk worden stopgezet wanneer tekens optreden van acute systemische toxiciteit. Toxiciteitssymptomen ter hoogte van het CZS (convulsies, depressie van het CZS) moeten

onmiddellijk behandeld worden met passende ondersteuning van de luchtwegen en toediening van anticonvulsiva.

In geval van circulatiestilstand moet onmiddellijk een cardiopulmonale reanimatie worden begonnen.

Een optimale oxygenatie en beademing, een geassisteerde circulatie en een behandeling van de acidose zijn van vitaal belang.

In geval van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) moet een passende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren, inotrope geneesmiddelen en/of een lipide-emulsie worden overwogen. Aan kinderen dient een dosis gegeven te worden die overeenstemt met de leeftijd en het gewicht.

Als hartstilstand optreedt, kan voor het succes van de behandeling langdurige reanimatie vereist zijn.

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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Accidentele intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen onmiddellijk (binnen enkele seconden tot enkele minuten) systemische toxische reacties veroorzaken. In het geval van een overdosis is de systemische toxiciteit vaak vertraagd (15-60 minuten na de injectie), door de langzamere toename van de bloedconcentraties van het lokaal anestheticum (zie rubrieken 4.8.1 en 4.8.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokaal anestheticum, ATC-code: N01BB51.

Werkingsmechanisme

Bupivacaïne hydrochloride (Marcaine) is een langwerkend lokaal anestheticum van het amide-type met zowel anesthetische als analgetische effecten. In hoge doses geeft het chirurgische anesthesie, terwijl het in lagere doses sensibele blokkade (analgesie) geeft met een minder uitgesproken motorische blokkade.

Farmacodynamische effecten

Aanvang en duur van de lokaal anesthetische werking van bupivacaïne zijn afhankelijk van de plaats van toediening en de dosering. De aanwezigheid van adrenaline kan de werkingsduur voor infiltratie en perifere zenuwblokkade verlengen, maar het heeft een minder uitgesproken effect op epidurale blokkades

Zoals andere lokale 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 anesthetische moleculen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Lokale anesthetica kunnen vergelijkbare effecten hebben op andere prikkelbare membranen, zoals in de

hersenen en het myocard. Indien te grote hoeveelheden van het geneesmiddel de systemische bloedsomloop bereiken, kunnen zich symptomen en tekenen van toxiciteit voordoen, afkomstig van het centraal zenuwstelsel en cardiovasculair systeem.

Toxiciteit van het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.8.1) gaat meestal de cardiovasculaire effecten vooraf omdat toxiciteit van het centraal zenuwstelsel optreedt bij lagere plasmaconcentraties. Directe effecten van lokale anesthetica op het hart omvatten trage geleiding, negatieve inotropie en uiteindelijk hartstilstand.

Indirecte cardiovasculaire effecten (hypotensie, bradycardie) kunnen voorkomen na epidurale toediening, afhankelijk van de mate van het gelijktijdig sympathisch blok.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bupivacaïne heeft een pKa van 8,2 en een verdelingscoëfficiënt 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 hangt af van de dosering, de toedieningsweg en de mate van vascularisatie van de injectieplaats. Toevoeging van adrenaline aan bupivacaïne kan de piekplasmaconcentratie verminderen, terwijl de tijd tot de piek-plasmaconcentratie gewoonlijk weinig beïnvloed wordt. Het effect varieert met het type blokkade, de dosering en de concentratie. Bij volwassenen verlaagt adrenaline de piekplasmaconcentraties met maximaal 50% bij een brachiaal plexus blok en met 5-25% bij een epiduraal blok.

Bupivacaïne vertoont een complete en bifasische absorptie vanuit de epidurale ruimte met halfwaardetijden in de orde van grootte van respectievelijk 7 minuten en 6 uur. De langzame absorptie is snelheidsbepalend voor de eliminatie van bupivacaïne. Dit verklaart waarom de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na epidurale toediening langer is dan na een intraveneuze toediening.

Bupivacaïne heeft een totale plasmaklaring van 0,58 l/min, een verdelingsvolume (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.

Bij kinderen is de farmacokinetiek vergelijkbaar met die van volwassenen.

Een verhoging van de totale plasmaconcentratie werd waargenomen tijdens continue epidurale infusie. Dit is gerelateerd aan een postoperatieve toename van alpha₁-zuur glycoproteïne. De vrije, farmacologisch actieve, bupivacaïneconcentratie is voor en na de ingreep gelijk. Bupivacaïne passeert gemakkelijk de placenta, waardoor snel een evenwicht van vrij geneesmiddel zal ontstaan. De graad van plasma eiwitbinding is bij de foetus lager dan bij de moeder, wat resulteert 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 (pipecolylxylidine), beide worden gemedieerd door het cytochroom P450 3A4. Ongeveer 1% van de bupivacaïne wordt binnen 24 uur onveranderd in de urine uitgescheiden en ongeveer 5% wordt als PPX uitgescheiden. 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

Gebaseerd op conventionele studies met bupivacaïne in verband met veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige dosis en bij herhaalde doses, voortplantingstoxiciteit, potentiële mutageniciteit en lokale toxiciteit, konden geen risico's voor de mens geïdentificeerd worden verschillend van degene die kunnen verwacht worden op basis van de farmacodynamische werking van bupivacaïne in hoge doses (bv. neurologische symptomen en cardiotoxiciteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride voor injectie
Natriummetabisulfiet (E 223)
Natriumhydroxide en zoutzuur tot pH 3,3-5,0
Stikstof
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De bupivacaïne-solubiliteit is beperkt wanneer de pH hoger is dan 6,5: in geval van menging met alkalische oplossingen (bijvoorbeeld carbonaten) kan een neerslag optreden.

Het mengen van adrenaline-oplossingen met alkalische oplossingen kan tot een versnelde afbraak van adrenaline leiden.

Men dient adequate voorzorgsmaatregelen te treffen om langdurig contact tussen het lokaal anestheticum met adrenaline (lage pH) en metalen (bijv. van naalden of met delen van spuiten) te voorkomen, omdat metaalionen, koperionen in het bijzonder, in de oplossing aanleiding kunnen geven tot ernstige lokale irritatie (zwelling, oedeem) op de injectieplaats en de afbraak van adrenaline kunnen versnellen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C) ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 5 injectieflacons van 20 ml (stop in bromobutyl).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

Na openen van een injectieflacon dient de inhoud onmiddellijk te worden gebruikt. Niet-gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Geneesmiddelen met adrenaline mogen niet gesteriliseerd worden, omdat adrenaline niet stabiel is.

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

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ierland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Marcaine 0,25 % Adrenaline 1:200.000: BE078172

Marcaine 0,5 % Adrenaline 1:200.000: BE078206

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Marcaine 0,25% Adrenaline 1:200.000, oplossing voor injectie: 19 januari 1970

Marcaine 0,5% Adrenaline 1:200.000, oplossing voor injectie: 24 november 1970

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023.

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2023