

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Marcaine Hyperbare 0,5 % solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Marcaine Hyperbare 0,5 % contient du chlorhydrate de bupivacaïne (correspondant à 5 mg/ml de chlorhydrate de bupivacaïne anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Rachianesthésie pour la chirurgie urologique, la chirurgie abdominale basse (y compris césarienne) et la chirurgie des membres inférieurs (y compris chirurgie de la hanche) (voir aussi section 4.2).

Marcaine Hyperbare 0,5 % est indiqué chez les adultes et les enfants de tous âges.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

*Adultes et enfants de plus de 12 ans*

Les doses suivantes servent de directives pour l'adulte de poids moyen.

Pour définir la dose il faut prendre en compte l'état physique du patient et les autres médicaments administrés. Il faut utiliser la plus petite dose nécessaire pour une anesthésie suffisante. La durée varie en fonction de la dose et il est difficile de prédire la distribution au niveau des segments. La dose doit être diminuée chez les personnes âgées et chez les patientes en fin de grossesse. (voir section 4.4)

#### Posologie recommandée de Marcaine Hyperbare 0,5 %

Indication	Concentration	Volume	Dosage	Début	Durée
	(mg/ml)	ml	mg	min	heures
Urologique	5,0	1,5-3	7,5-15	5-8	2-3
Chirurgie abdominale basse (y compris césarienne), chirurgie des membres inférieurs (y compris chirurgie de la hanche)	5,0	2-4	10-20	5-8	1,5-3

On considère que les doses indiquées dans ce tableau sont celles qui sont nécessaires pour réussir un bloc et serviront de directives chez l'adulte. Il existe des variations individuelles dans le délai

d'apparition et dans la durée de l'anesthésie. Les chiffres indiquent l'intervalle moyen qu'il faut respecter entre les doses. Consultez la littérature pour des techniques spécifiques de bloc et les besoins individuels des patients.

*Nouveau-nés, nourrissons et enfants jusqu'à 40 kg*

Marcaine Hyperbare 0,5 % peut être utilisé chez l'enfant.

Un volume de LCR relativement élevé chez les nourrissons et les nouveau-nés est l'une des différences observées entre les jeunes enfants et les adultes, ce qui nécessite une dose/kg relativement plus importante pour produire le même niveau de bloc comparativement aux adultes.

Les procédures d'anesthésie pédiatrique locale doivent être réalisées par des cliniciens qualifiés, qui ont l'habitude de cette population et de cette technique.

Les doses figurant dans le tableau doivent être considérées comme des recommandations pour une utilisation en pédiatrie. Des variations individuelles se produisent. Les manuels de référence doivent être consultés pour déterminer les facteurs affectant les techniques de bloc spécifiques et les besoins individuels du patient. Il faut utiliser la dose requise la plus faible pour une analgésie appropriée.

<b>Tableau           Recommandations posologiques pour les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants</b>	
<b>Poids corporel (kg)</b>	<b>Dose (mg/kg)</b>
< 5	0,40 à 0,50 mg/kg
5 à 15	0,30 à 0,40 mg/kg
15 à 40	0,25 à 0,30 mg/kg

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, aux anesthésiques locaux de type amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- On tiendra compte des contre-indications générales relatives à l'anesthésie intrathécale.
  - Affections cérébro-spinales telles que méningite, tumeurs, poliomyélite, hémorragie intracrânienne, arthrite, spondylite et autres affections de la colonne vertébrale ne permettant pas d'injection rachidienne.
  - Sténose rachidienne et maladie active (par exemple spondylite, tuberculose, tumeur) ou traumatisme récent (par exemple fracture) de la colonne vertébrale.
  - Septicémie.
  - Anémie pernicieuse avec symptômes médullaires.
  - Décompensation cardiaque, épanchement pleural et pression intra-abdominale augmentée massivement comme dans les ascites très sévères/prononcées et les tumeurs.
  - Infection pyogène de la peau à l'endroit ou près du site d'injection.
  - Hypotension prononcée telle que choc cardiogénique ou hypovolémique.
  - Troubles de la coagulation ou traitement anticoagulant en cours.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

- Une anesthésie intrathécale doit toujours se réaliser par ou sous surveillance de médecins qui auront suffisamment de connaissance et d'expérience.
- Comme tous les anesthésiques locaux, la bupivacaïne peut occasionner des effets toxiques aigus au niveau du système nerveux central et du système cardiovasculaire lorsqu'elle est administrée

durant une anesthésie locale au cours de laquelle des taux plasmatiques élevés sont atteints. Cette situation survient principalement après une injection intravasculaire accidentelle ou en cas d'injection dans des zones fortement vascularisées. Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de collapsus cardiovasculaire soudain et de décès ont été rapportés à des concentrations systémiques élevées de bupivacaïne. Cependant, il est peu probable d'observer des concentrations systémiques élevées aux doses normalement utilisées en anesthésie intrarachidienne.

- L'anesthésie locorégionale sera toujours effectuée dans un centre bien équipé doté d'un personnel qualifié. Les équipements et les médicaments nécessaires au contrôle et à une réanimation urgente seront à disposition immédiate. Une voie d'entrée intraveineuse sera mise en place avant d'entreprendre l'anesthésie intrathécale. Le clinicien responsable aura reçu une formation appropriée et doit avoir l'habitude du diagnostic et du traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et/ou des autres complications (voir rubriques 4.8 et 4.9).
- Les patients suivants devront être suivis de près pour limiter le risque d'effets indésirables sévères:
  - les patients âgés et les patients en mauvais état général;
  - les patientes en fin de grossesse;
  - les patients souffrant d'un bloc cardiaque partiel ou complet, étant donné que l'anesthésie locale peut ralentir la conduction myocardique;
  - les patients en insuffisance hépatique avancée ou en insuffisance rénale sévère;
  - les patients présentant une hypovolémie peuvent développer une hypotension soudaine et sévère pendant une anesthésie intrathécale, indépendamment du type d'anesthésique utilisé. L'hypotension généralement observée chez l'adulte après anesthésie intrarachidienne se produit parfois chez l'enfant en dessous de 8 ans.
  - les patients traités par des antiarythmiques de classe III (p. ex. l'amiodarone) seront suivis par un monitoring ECG car les effets cardiaques sont cumulatifs (voir section 4.5).
- Une anesthésie intrathécale peut induire une hypotension et une bradycardie. Il est possible de réduire le risque de ces effets, par exemple en injectant un vasopresseur. Une hypotension doit être traitée rapidement par injection intraveineuse d'un sympathomimétique, répétée si nécessaire.
- En cas d'anesthésie spinale, un bloc spinal étendu ou complet est un effet indésirable rare mais sévère, qui provoque une dépression cardio-vasculaire et respiratoire. La dépression cardio-vasculaire est déterminée par une extension du bloc sympathique qui peut provoquer une hypotension profonde et une bradycardie, ou même un arrêt cardiaque. Une dépression respiratoire peut être provoquée par un bloc des influx nerveux au niveau des muscles respiratoires, dont le diaphragme. Le risque de bloc spinal étendu ou complet est plus élevé chez les personnes âgées et chez les patientes en fin de grossesse. Les doses doivent donc être réduites chez ces patients.
- Dans de rares cas, l'anesthésie intrarachidienne peut induire une lésion neurologique pouvant entraîner des paresthésies, une perte de sensibilité, une faiblesse musculaire et une paralysie. Celles-ci peuvent parfois être définitives.
- L'anesthésie intrarachidienne n'a probablement pas d'effets néfastes sur des troubles neurologiques tels que la sclérose en plaques, l'hémiplégie, la paraplégie et les affections neuromusculaires; la prudence est cependant recommandée. Avant d'instaurer un traitement, il faut s'assurer que les bénéfices l'emportent sur les risques éventuels.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### Antiarythmiques:

- La bupivacaïne sera utilisée avec précaution chez les patients traités par d'autres anesthésiques locaux ou avec des médicaments dont la structure est similaire aux anesthésiques locaux du type amide – comme p. ex. la lidocaïne, la tocaïnide et la mexilétine - car les effets toxiques sont cumulatifs.

- On n'a pas effectué d'études spécifiques d'interaction avec la bupivacaïne et des anti-arythmiques de classe III (p.ex. l'amiodarone), mais la prudence est de rigueur avec cette association (voir aussi rubrique 4.4).

Bêtabloquants: effet dépresseur ventriculaire et baisse du débit sanguin hépatique. Les doses élevées de bupivacaïne (dont la métabolisation est hépatique) doivent donc être évitées.

Digitaliques: risques de bradycardie et de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Cimétidine: est un inhibiteur du cytochrome CYP 3A4 et ralentit ainsi le métabolisme hépatique de la bupivacaïne (un substrat du CYP 3A4), ce qui risque d'entraîner une augmentation du taux sanguin de bupivacaïne et une toxicité accrue.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il est raisonnable de supposer qu'un grand nombre de femmes enceintes et de femmes en âge de procréer ont reçu de la bupivacaïne. Il n'y avait pas de trouble de reproduction spécifique (p. exemple, aucune augmentation de la fréquence de malformations, voir également la section 5.2). La dose devrait être réduite chez les patientes en fin de grossesse (voir rubrique 4.4).

##### Allaitement

La bupivacaïne passe dans le lait maternel mais en très petites quantités. Cela ne présente aucun risque ni aucune influence au niveau du nourrisson aux doses utilisées.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Outre l'effet anesthésique direct, les anesthésiques locaux peuvent influencer très légèrement les fonctions mentales et la coordination et ce, même en l'absence de toxicité évidente au niveau du système nerveux central. Ceci peut perturber temporairement les mouvements et la vigilance.

#### 4.8 Effets indésirables

##### **Général**

Le profil des effets indésirables de Marcaine Hyperbare 0,5 % est similaire à celui des autres anesthésiques locaux à longue durée d'action administrés par voie intrarachidienne. Il est difficile de faire une distinction entre les effets indésirables provoqués par les médicaments et les effets physiologiques du bloc nerveux (p. ex.: abaissement de la tension artérielle, bradycardie, rétention urinaire passagère), les effets directs (p. ex.: hématome spinal) ou indirects (p. ex.: méningite, abcès épidual) provoqués par l'aiguille ou les effets liés à une fuite de liquide céphalorachidien (p. ex.: céphalée après ponction).

Les effets indésirables associés à la bupivacaïne sont repris ci-dessous, classés par classe d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences sont répertoriées comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

Classe des systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée après ponction
	Peu fréquent	Paresthésie, parésie, dysesthésie
	Rare	Bloc spinal total involontaire, paraplégie, paralysie neuropathie, arachnoïdite
Affections cardiaques	Très fréquent	Bradycardie
	Rare	Arrêt cardiaque
Affections du rein et des voies	Fréquent	Rétention urinaire, incontinence

urinaires		
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques, choc anaphylactique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Dépression respiratoire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Faiblesse musculaire, douleurs dorsales

#### Population pédiatrique

Les effets indésirables chez les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes, cependant, chez les enfants, les signes précoces de toxicité aux anesthésiques locaux peuvent être difficiles à détecter dans les cas où le bloc est donné lors de la sédation ou de l'anesthésie générale.

#### **4.8.1 Toxicité aiguë systémique**

Lorsque Marcaine Hyperbare est utilisé comme recommandé, il est peu probable que des concentrations plasmatiques soient atteintes qui provoquent une toxicité systémique. Cependant, une administration simultanée d'autres anesthésiques locaux, une toxicité systémique peut se produire car les effets toxiques sont additifs.

#### **4.8.2 Traitement de la toxicité aiguë**

Si des signes de toxicité systémique aiguë ou de blocus rachidien total se produisent, l'injection anesthésique locale doit être interrompue immédiatement et le système nerveux central (convulsions, suppression du SNC) doit être traité immédiatement par les voies respiratoires et l'administration d'anticonvulsivants.

En cas d'arrêt cardiaque, une réanimation cardiopulmonaire doit être effectuée immédiatement. Il est essentiel d'assurer un approvisionnement optimal en oxygène, de maintenir la ventilation et la circulation et de traiter l'acidose.

En cas de dépression cardiovasculaire (hypotension, bradycardie), un traitement approprié avec des liquides intraveineux, des vasopresseurs et / ou des agents inotropes devrait être pris en considération. Pour les enfants, la dose doit être ajustée en fonction de leur âge et de leur poids.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
 Division Vigilance  
 Boîte Postale 97,  
 1000 Bruxelles Madou  
 Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
 e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
 Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9 Surdosage**

Lorsque Marcaine Hyperbare est utilisé comme recommandé, il est peu probable que les concentrations plasmatiques provoquent une toxicité systémique. Cependant, une administration simultanée d'autres anesthésiques locaux, une toxicité systémique peut se produire car les effets toxiques sont additifs (voir les sections 4.8.1 et 4.8.2).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Catégorie pharmacothérapeutique: anesthésique local, code ATC: N01BB01.

La bupivacaïne (n-butyl-1-diméthyl-2'6'-pipéridine-carboxanilide-2) est un anesthésique local du type amide à longue durée d'action.

Marcaine Hyperbare 0,5% contient 0,5 % de bupivacaïne et 8 % de glucose. Le poids spécifique de la solution est 1,026 à 20°C.

La réaction de cette solution est acide (pH = 5,5).

La relaxation musculaire des extrémités inférieures est de 2-2,5 h. Le bloc moteur des muscles abdominaux fait de Marcaine Hyperbare 0,5 % une solution de choix pour la chirurgie abdominale de 45-60 minutes. La durée du bloc moteur n'excède pas la durée de l'analgésie.

Avec Marcaine Hyperbare 0,5 % les effets hémodynamiques sont similaires ou moins prononcés qu'avec les autres solutions pour rachianesthésie.

Marcaine Hyperbare 0,5% est exceptionnellement bien tolérée par tous les tissus en son contact.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Marcaine Hyperbare 0,5% a un début d'action rapide (5-15 minutes). Au niveau des segments thoraciques inférieurs et des segments lombaires supérieurs on obtient une analgésie de 2 à 3 h.

L'absorption et la diffusion de la bupivacaïne dépendent de nombreux paramètres:

- . indication et sujet traité;
- . concentration et dose totale injectée.

Après administration de 4 ml de Marcaine Hyperbare 0,5 %, les taux sanguins maxima atteignent 60 mg/ml après un temps moyen de 90 minutes.

#### Distribution

La demi-vie de distribution tissulaire est d'environ 30 minutes.

Le volume de distribution est de 72 litres.

La demi-vie apparente d'élimination est de 3 h 30.

La bupivacaïne, étant très liposoluble, se fixe préférentiellement sur les tissus riches en graisses. La fixation aux protéines plasmatiques (préférentiellement les alpha-1-glycoprotéines acides) est très élevée, de l'ordre de 95 % aux doses thérapeutiques utilisées.

La bupivacaïne a un pKA de 8,2. Au pH de 7,4, 83 % de la fraction libre du produit sont sous forme ionisée.

Lorsque la Marcaine Hyperbare 0,5 % est utilisée par voie péridurale pour obtenir une analgésie obstétricale, la diffusion placentaire est très faible: le rapport sang fœtal/sang maternel est, selon la littérature, de l'ordre du quart ou du tiers.

#### Biotransformation

La bupivacaïne est largement métabolisée dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaïne et par N-déalkylation en pipécylxylidine (PPX), dans les deux cas par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4. Les métabolites sont pharmacologiquement moins actifs que la bupivacaïne.

#### Elimination

La presque totalité de la bupivacaïne injectée est éliminée sous forme de métabolites, parmi lesquels principalement la pipécylxylidine (PPX) et l'acide pipécolique.

Environ 5 à 10 % du produit sont éliminés par voie urinaire sous forme inchangée.

Chez les enfants, la pharmacocinétique est similaire à celle des adultes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité après administration d'une dose unique ou de doses répétées de bupivacaïne, de reproduction, de mutagénicité potentielle et de toxicité locale n'ont pas permis d'identifier de risques pour l'homme autres que ceux auxquels on peut s'attendre sur base des effets pharmacologiques de la bupivacaïne à doses élevées (par exemple: les symptômes neurologiques et la cardiotoxicité).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Dextrose monohydraté  
Hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique ad pH 4,0-6.0  
Eau pour injectable

### **6.2 Incompatibilités**

Les ajouts à des solutions destinées à l'administration spinale sont en général déconseillés.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

La solution de Marcaine Hyperbare 0,5 % ne doit pas être maintenue trop longtemps au contact de tout matériel métallique.

Après ouverture de l'ampoule, utiliser immédiatement son contenu. La solution non utilisée sera jetée.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 ampoules de 4 ml sous plaquettes thermoformées stériles.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Marcaine Hyperbare 0,5 % ne contient pas d'agents conservateurs et est destiné à usage unique. Toute solution restante doit être éliminée. Etant donné que Marcaine Hyperbare 0,5 % contient du dextrose, une caramélisation peut survenir lors de l'autoclavage. Cette solution ne pourra donc pas être stérilisée.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique : BE126253

Luxembourg : 2006119109 (5 ampoules de 4 ml : 0069567)

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 29 avril 1984

Date de renouvellement de l'autorisation: 26 juin 2006

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

08/2023.

Date d'approbation du texte : 09/2023