

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marcaine Hyperbare 0,5% oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Marcaine Hyperbare 0,5% bevat bupivacaïne hydrochloride (overeenkomend met 5 mg/ml anhydrisch bupivacaïne hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lumbale anesthesie voor urologische chirurgie, lage abdominale chirurgie (inclusief keizersnede) en chirurgie van de onderste ledematen (inclusief heupoperaties) (zie ook rubriek 4.2).

Marcaine Hyperbare 0,5% is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar

De volgende doses dienen als richtwaarden voor volwassenen met een gemiddeld gewicht.

Voor het bepalen van de dosis moet men rekening houden met de fysieke toestand van de patiënt en andere medicatie die toegediend wordt. De laagste dosis die nodig is voor een correcte anesthesie moet gebruikt worden. De duur varieert met de dosis en de verspreiding over de segmenten is moeilijk te voorspellen. Voor ouderen en patiënten op het einde van hun zwangerschap moet de dosis gereduceerd worden (zie rubriek 4.4).

Aangewezen posologie voor Marcaine Hyperbare 0,5%

| Indicatie | Concentratie | Volume | Dosis | Start | Duur |
|--|--------------|--------|--------|-------|-------|
| | (mg/ml) | ml | mg | min | uren |
| Urologisch | 5,0 | 1,5-3 | 7,5-15 | 5-8 | 2-3 |
| Lage abdominale chirurgie (inclusief keizersnede), chirurgie van de onderste ledematen (inclusief heupoperaties) | 5,0 | 2-4 | 10-20 | 5-8 | 1,5-3 |

De in de tabellen aangegeven doses worden beschouwd als deze die nodig zijn om tot een geslaagd blok te leiden en moeten als richtwaarden voor volwassenen beschouwd worden. Er zijn individuele variaties in de latentieperiode en in de duur van de anesthesie. De cijfers geven het verwachte gemiddelde benodigde

doseringsinterval weer. Raadpleeg de literatuur zowel voor specifieke technieken bij een blok als voor de individuele behoeften van de patiënt.

Pasgeborenen, zuigelingen en kinderen tot 40 kg

Marcaine Hyperbare 0,5% mag bij kinderen worden gebruikt.

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

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

De doses in de tabel moeten als richtlijnen voor gebruik in pediatrie beschouwd worden. Er komen individuele variaties voor. Men dient de standaard tekstboeken 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 anesthesie moet gebruikt worden.

| Lichaamsgewicht (kg) | Dosis (mg/kg) |
|-----------------------------|----------------------|
| <5 | 0,40-0,50 mg/kg |
| 5 tot 15 | 0,30-0,40 mg/kg |
| 15 tot 40 | 0,25-0,30 mg/kg |

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor lokale anesthetica van het amide-type of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Men moet rekening houden met algemene contra-indicaties voor intrathecale anesthesie
 - Cerebrospinale aandoeningen als meningitis, tumoren, poliomyelitis, intracraniale bloeding, artritis, spondylitis en andere aandoeningen van de wervelkolom waardoor geen injectie ter hoogte van de wervelkolom mogelijk is.
 - Spinale stenose en actieve ziekte (b.v. spondylitis, tuberculose, tumor) of recent trauma (b.v. fractuur) van de wervelkolom.
 - Septicemie.
 - Pernicieuze anemie met medullaire symptomen.
 - Hartdecompensatie, pleurale uitstorting en sterk verhoogde intra-abdominale druk zoals bij zeer ernstige/uitgesproken ascites en tumoren.
 - Pyogene huidinfecties op of in de nabijheid van de toedieningsplaats
 - Uitgesproken hypotensie zoals cardiogene shock en hypovolemische shock.
 - Coagulatiestoornissen of ingestelde behandeling met anticoagulantia.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Intrathecale anesthesie mag enkel uitgevoerd worden door of onder toezicht van artsen met voldoende kennis en ervaring.
- 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 injectie of bij injectie in sterk gevasculariseerde zones. Ventriculaire aritmie, ventriculaire fibrillatie, plotse cardiovasculaire collaps en overlijden werden gerapporteerd bij hoge systemische concentraties bupivacaïne. Hoge systemische concentraties worden echter niet verwacht bij doses die normaal gebruikt worden voor intrathecale anesthesie.

- Regionale en lokale anesthesie moeten altijd uitgevoerd worden in een goed uitgerust centrum met bevoegd personeel. De uitrusting en noodzakelijke geneesmiddelen voor controle en dringende reanimatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn. Een IV-lijn moet aangebracht worden alvorens de intrathecale anesthesie te starten. De verantwoordelijke clinicus moet voldoende opgeleid en vertrouwd zijn met de diagnose en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit of andere complicaties (zie rubriek 4.8 en 4.9).
- Volgende patiënten zouden van dichtbij gevolgd moeten worden om het risico op ernstige bijwerkingen te beperken:
 - bejaarde patiënten en patiënten in een slechte algemene toestand;
 - patiënten in de latere stadia van de zwangerschap;
 - patiënten met een partieel of totaal AV-blok, want lokale anesthesie kan een vertragend effect op de geleiding hebben;
 - patiënten met een gevorderde leveraandoening of een ernstige nierdysfunctie;
 - Patiënten met hypovolemie kunnen bij intrathecale anesthesie plotse en ernstige hypotensie ontwikkelen, ongeacht het gebruikte anestheticum. De hypotensie die doorgaans na intrathecale anesthesie wordt waargenomen bij volwassenen komt soms voor bij kinderen onder de leeftijd van 8 jaar.
 - Patiënten die behandeld worden met anti-aritmica van klasse III (bv.amiodarone) moeten onder toezicht en ECG-monitoring geplaatst worden, aangezien de effecten ter hoogte van het hart cumulatief zijn (zie rubriek 4.5).
- Een epidurale anesthesie kan tot hypotensie en bradycardie leiden. Dit risico kan beperkt worden, bijv. door een vasopressor te injecteren. De hypotensie kan snel behandeld worden met intraveneuze toediening van een sympathomimeticum, welke zo nodig kan herhaald worden.
- Een zeldzame maar ernstige bijwerking bij spinale anesthesie is een uitgebreide of totale spinale blokkade, wat leidt tot cardiovasculaire en respiratoire depressie. Cardiovasculaire depressie wordt veroorzaakt door een uitgebreid sympathisch blok, wat kan leiden tot uitgesproken hypotensie en bradycardie, of zelfs hartstilstand. Respiratoire depressie kan veroorzaakt worden door een blok van de zenuwpijpkels ter hoogte van de ademhalingspijpen, inclusief het diafragma. Er is een toegenomen risico op een uitgebreide of totale spinale blokkade bij ouderen en patiënten in de latere stadia van de zwangerschap. De doses dienen derhalve verminderd te worden bij deze patiënten.
- Neurologisch letsel is een zeldzaam gevolg van intrathecale anesthesie en kan leiden tot paresthesie, verlies van gevoeligheid, spierzwakte en verlamming. Deze kunnen soms blijvend zijn.
- Neurologische stoornissen zoals multiple sclerose, hemiplegie, paraplegie en neuromusculaire aandoeningen worden waarschijnlijk niet negatief beïnvloed door intrathecale anesthesie, maar voorzichtigheid is geboden. Alvorens een behandeling wordt gestart moet nagegaan worden of de voordelen de mogelijke risico's overtreffen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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.amiodarone) werden niet uitgevoerd, maar het wordt aangeraden om voorzichtig te zijn bij deze combinatie (zie ook rubriek 4.4).

Bèta-blokkers: ventriculaire depressie en verlaging van het bloeddebiet door de lever. Hoge doses bupivacaïne (dat in de lever wordt gemetaboliseerd) dienen derhalve te worden vermeden.

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het is redelijk om te veronderstellen dat een groot aantal zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd bupivacaïne hebben gekregen. Er werd geen specifieke reproductiestoornis (bijvoorbeeld geen verhoging van de frequentie van misvormingen, zie ook rubriek 5.2). De dosis moet worden verlaagd bij patiënten op het einde van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Bupivacaïne wordt in zeer kleine hoeveelheden met de moedermelk uitgescheiden. Bij de gebruikelijke doses biedt dit geen enkel risico en heeft geen invloed op de zuigeling.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Het profiel i.v.m. bijwerkingen van Marcaine Hyperbare 0,5% is gelijkaardig aan dat van andere langwerkende lokale anesthetica die intrathecaal worden toegediend. Het is moeilijk om een onderscheid te maken tussen de bijwerkingen veroorzaakt door de geneesmiddelen op zich en de fysiologische effecten van het zenuwblok (b.v. verlaging van de bloeddruk, bradycardie, tijdelijke urinaire retentie), effecten rechtstreeks (b.v. spinaal hematoom) of onrechtstreeks (b.v. meningitis, epiduraal abces) veroorzaakt door de naald of effecten geassocieerd aan een lekkage van cerebrosпинаal vocht (b.v. post-punctie hoofdpijn).

Bijwerkingen die geassocieerd worden met bupivacaïne worden hieronder weergegeven, gerangschikt volgens orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt weergegeven: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$).

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|---|------------------------|--|
| Bloedvataandoeningen | Zeer vaak | Hypotensie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Zeer vaak Vaak | Nausea Braken |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak Soms Zelden | Post-punctie hoofdpijn Paresthesie, parese, dysesthesie Onvrijwillig totaal spinaal blok, paraplegie, paralyse, neuropathie, arachnoïditis |
| Hartaandoeningen | Zeer vaak Zelden | Bradycardie Hartstilstand |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Vaak | Urinaire retentie, incontinentie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Zelden | Allergische reacties, anafylactische shock |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zelden | Respiratoire depressie |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Soms | Spierzwakte, rugpijn |

Pediatrische patiënten

Bij kinderen zijn bijwerkingen vergelijkbaar met die bij volwassenen maar bij kinderen kunnen vroege tekens van lokale anesthetische toxiciteit gemaskeerd worden aangezien de blokkade tijdens sedatie of algehele anaesthesie wordt gegeven.

4.8.1 Acute systemische toxiciteit

Wanneer Marcaine Hyperbare gebruikt wordt zoals aanbevolen is het onwaarschijnlijk dat plasmaconcentraties worden bereikt die systemische toxiciteit veroorzaken. Echter bij gelijktijdige toediening van andere lokaal anesthetica kan systemische toxiciteit optreden omdat de toxische effecten additief zijn.

4.8.2 Behandeling van de acute intoxicatie

Indien tekenen van acute systemische toxiciteit of totaal spinaal blok zich voordoen, moet de injectie van het lokaal anestheticum onmiddellijk worden stopgezet en moeten de symptomen ter hoogte van het centraal zenuwstelsel (convulsies, onderdrukking van het CZS) onmiddellijk worden behandeld door ondersteuning van de ademhaling en het toedienen van anticonvulsiva.

In geval van hartstilstand dient onmiddellijk cardiopulmonaire reanimatie te worden uitgevoerd. Het is van vitaal belang een optimale zuurstoftoevoer te verzekeren, de ventilatie en de circulatie te onderhouden en de acidose te behandelen.

In geval van cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) moet een geschikte behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en/of inotrope middelen overwogen worden. Voor kinderen moet de dosis aangepast worden overeenkomstig hun leeftijd en gewicht.

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

Wanneer Marcaine Hyperbare gebruikt wordt zoals aanbevolen is het onwaarschijnlijk dat plasmaconcentraties worden bereikt die systemische toxiciteit veroorzaken. Echter bij gelijktijdige toediening van andere lokale anesthetica kan systemische toxiciteit optreden omdat de toxische effecten additief zijn (zie rubrieken 4.8.1 en 4.8.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Lokaal anestheticum, ATC-code: N01BB01.

Bupivacaïne (n-butyl-1-dimethyl-2',6'-piperidinecarboxanilide-2) is een lokaal anestheticum van het amide-type met lange werkingsduur.

Marcaine Hyperbare 0,5% bevat 0,5 % bupivacaïne en 8% glucose. Het specifieke gewicht van de oplossing bedraagt 1,026 bij 20°C.

De oplossing reageert zuur (pH = 5,5).

De spierrelaxatie van de onderste ledematen blijft gedurende 2-2,5 uur behouden. Wegens het motorisch blok van de abdominale spieren, is Marcaine Hyperbare 0,5% een keuzemiddel voor een abdominale chirurgie van 45-60 minuten. De duur van het motorisch blok overtreft de duur van de analgesie niet.

Met Marcaine Hyperbare 0,5% zijn de hemodynamische effecten gelijkaardig of minder groot dan met andere oplossingen voor lumbaanesthesie.

Marcaine Hyperbare 0,5% wordt uitzonderlijk goed verdragen door de weefsels waarmee het in contact komt.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

De werking van Marcaine Hyperbare 0,5% begint snel (5-15 minuten). Ter hoogte van de onderste thoracale en bovenste lumbale segmenten wordt een analgesie bekomen die 2 tot 3 uur aanhoudt.

De absorptie en de diffusie van bupivacaïne zijn afhankelijk van vele parameters:

- . de indicatie en de betrokken patiënt;
- . de concentratie en de totale geïnjecteerde dosis.

Na toediening van 4 ml Marcaine Hyperbare 0,5% worden na een interval van gemiddeld 90 minuten maximale bloedspiegels van 60 mg/ml bereikt.

Distributie

De halfwaardetijd van de wefseldistributie bedraagt ongeveer 30 minuten.

Het distributievolume bedraagt 72 liter.

De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3,5 uur.

Aangezien bupivacaïne zeer vetoplosbaar is, bindt het zich bij voorkeur op vetrijke weefsels.

De binding aan plasma-eiwitten (preferentieel aan de α -1-zure glycoproteïnen) is zeer hoog, van de orde van 95 % bij de gebruikte therapeutische doses.

Bupivacaïne heeft een pKa van 8,2. Bij een pH van 7,4 is 83 % van de vrije fractie van het product onder geïoniseerde vorm aanwezig. Bij periduraal gebruik van Marcaine Hyperbare 0,5% voor een verloskundige analgesie, gaan slechts zeer geringe hoeveelheden doorheen de placenta: volgens de literatuur is de concentratie in de foetale circulatie drie tot viermaal lager dan in de maternale circulatie.

Biotransformatie

Bupivacaïne wordt uitgebreid in de lever gemetaboliseerd, voornamelijk door aromatische hydroxylatie tot 4-hydroxy-bupivacaïne en N-dealkylering tot pipecolylxylidine (PPX), beide gemedieerd door CYP 3A4. De metabolieten zijn farmacologisch minder actief dan bupivacaïne.

Eliminatie

Bupivacaïne wordt bijna volledig onder de vorm van metabolieten uitgescheiden, vooral pipecolylxylidine (PPX) en pipecolinezuur. Ongeveer 5 à 10 % van het product wordt onveranderd door de urine uitgescheiden.

Bij kinderen is de farmacokinetiek vergelijkbaar met die van volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dextrosemonohydraat

Natriumhydroxide/zoutzuur tot pH 4,0-6,0

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Over het algemeen worden toevoegingen aan oplossingen voor spinale toediening ontraden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De oplossing Marcaine Hyperbare 0,5% mag niet te lang in contact met metalen voorwerpen worden gelaten. Na openen van de ampul dient de inhoud onmiddellijk te worden gebruikt. Niet-gebruikte oplossing dient te worden weggeworpen.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ampullen met 4 ml in steriele blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Marcaine Hyperbare 0,5% bevat geen bewaarmiddelen en is bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle restanten van de oplossing moeten weggegooid worden. Omdat Marcaine Hyperbare 0,5% dextrose bevat kan een karamellisatie optreden bij het autoclaveren. Daarom mag deze oplossing niet opnieuw gesteriliseerd worden.

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. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE126253

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

Datum van de eerste vergunning: 29 april 1984

Datum van hernieuwing van de vergunning: 26 juni 2006

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023.

Datum van goedkeuring van de tekst :09/2023