

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Marcaine 2,5 mg/ml + 5 microg/ml adrenaline, oplossing voor injectie

Marcaine 5,0 mg/ml + 5 microg/ml adrenaline, oplossing voor injectie

bupivacaïnehydrochloride-monohydraat

epinefrine-waterstoftartraat

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marcaine 2,5 mg/ml + 5 microg/ml adrenaline, oplossing voor injectie

Marcaine 5,0 mg/ml + 5 microg/ml adrenaline, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Marcaine adrenaline oplossing voor injectie bevat bupivacaïne hydrochloride en adrenaline 2,5 mg + 5 microg, 5 mg + 5 microg.

Hulpstof(fen) met bekend effect: natrium 3,3 mg/ml en natriummetabisulfiet 0,5 mg/ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie.

Heldere, kleurloze oplossing voor éénmalige toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Locale of regionale anesthesie met Marcaine is geïndiceerd bij:

- chirurgische ingrepen, inclusief obstetrische ingrepen als sectio caesarea;
- verlichting van post-operatieve pijn.
- acute pijnbehandeling bij volwassenen: epidurale bolus eventueel gevolgd door continue epidurale infusie tijdens bevalling of na een operatie, intermitterende injecties lumbaal epiduraal bij post-operatieve pijn, en regionale blokkades (intra-articulair en veldblokkade).

Acute pijnbehandeling met Marcaine 2,5 mg/ml en 5 mg/ml is geïndiceerd bij volwassenen, zuigelingen en kinderen van 1 jaar en ouder: caudale/lumbale/thoracale epidurale blokkade per- en postoperatief

Marcaine is bestemd voor langdurige plaatselijke anesthesie en is geschikt voor gebruik bij verschillende anesthesische technieken, zoals locale infiltratie, grote en kleine zenuwblokkades en epidurale anesthesie (inclusief continue epidurale infusie). Voor verdere specificatie zie doseringsvoorschrift.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

De volgende tabel geeft een handreiking voor de dosering van de algemeen toegepaste technieken bij een gemiddelde volwassene. De tabel geeft een gemiddeld doseringsbereik voor de dosis die nodig is. De dosering dient af te hangen van benodigde uitgebreidheid van anesthesiegebied (aantal segmenten bij epidurale toediening), mate van doorbloeding van het anesthesiegebied,

toegepaste techniek en gezondheidstoestand van de patiënt.

NB: Wanneer langdurige blokkade nodig is, hetzij door continue infusie, hetzij door herhaaldelijk te doseren, dient men bedacht te zijn op het risico dat toxische plasmaspiegels bereikt worden of dat lokale beschadiging van de zenuwen optreedt. Individuele variaties in aanvang en duur van de anesthesie treden op. De duur van de anesthesie kan worden verlengd door gelijktijdig adrenaline te geven (zie tabel 1).

NB: men moet bedacht zijn op het risico dat systemische effecten optreden bij grote hoeveelheden adrenaline. Om epidurale blokkade te bewerkstelligen bij partum analgesie dienen middelen zonder adrenaline te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

In het algemeen is voor anesthesie ten behoeve van chirurgische ingrepen het gebruik van hogere concentraties en hoeveelheden bupivacaïne noodzakelijk.

Tabel 1 Doseringaanbevelingen voor volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dosering Mg	Inwerking- treding min	Werkingsduur uur ^{g)}
CHIRURGISCHE ANESTHESIE					
Lumbaal epidurale toediening^a					
Chirurgie	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Lumbaal epiduraal blokkade^a					
Sectio Caesarea	5,0	15-30	75-150	15-30	2-6
Thoracaal epiduraal blokkade^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
Caudaal epiduraal 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					
(bijvoorbeeld brachiaal plexus, femoraal, ciatic)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8

Veldblokkade (bijvoorbeeld: kleine zenuwblokkades en infiltratie)	2,5	< 60	< 150	1-3	3-4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8
ACUTE PIJN BEHANDELING					
Lumbaal epidurale toediening					
Intermitterende injecties ^c (ter verlichting van post-operatieve pijn)	2,5	6-15 Interval minstens 30 minuten	15-37,5 Interval minstens 30 minuten	2-5	1-2
Continue infusie ^d	2,5	5-7,5/u	12,5-18,8/u	-	-
Thoracaal epidurale toediening					
Continue infusie ^d	2,5	4-7,5/u	10-18,8/u	-	-
Intra-articulaire blokkade^f (bijvoorbeeld eenmalige injectie na knie-arthroscopie)	2,5	≤ 40	≤ 100 ^e	5-10	2-4 u na washout
Veldblokkade (bijvoorbeeld kleine zenuwblokkades en infiltratie)	2,5	≤ 60	≤ 150	1-3	3-4

^a Dosering inclusief testdosis

^b De dosering voor een grote zenuwblokkade moet worden aangepast aan de toedieningsplaats en de toestand van de patiënt. Interscalene en supraclaviculaire brachiale plexusblokkades zouden met een hogere frequentie van bijwerkingen in verband gebracht kunnen worden, ongeacht welk lokaal anestheticum toegepast is, zie ook rubriek 4.4.

^c In totaal ≤400 mg/24 uur.

^d Deze oplossing wordt vaak gebruikt voor epidurale toepassing in combinatie met een geschikt opioïd voor pijnbestrijding. In totaal ≤400 mg/24 uur.

^e Als additioneel bupivacaïne wordt gebruikt d.m.v. een andere techniek bij dezelfde patiënt, mag de totale dosering de limiet van 150 mg niet overschrijden.

^f Er zijn meldingen van chondrolyse bij patiënten die continue, intra-articulaire infusie van lokaal anesthetica hadden toegediend gekregen. Marcaine is alleen voor kortdurend intra-articulair gebruik geïndiceerd (zie ook rubriek 4.4).

^g Marcaine met adrenaline

Onnodig hoge doses lokale anesthetica dienen vermeden te worden. In het algemeen zijn voor een complete blokkade van alle zenuwvezels van de grote zenuwen hoge concentraties bupivacaïne nodig. Bij kleinere zenuwen of indien slechts partiële blokkade nodig is (bijv. ter verlichting van pijn tijdens de bevalling), zijn lagere concentraties aangewezen. Het gebruikte volume bepaalt de

uitgebreidheid van de anesthesie.

Wijze van toediening

Ter voorkoming van een ongewilde intravasculaire injectie, dient herhaaldelijk geaspireerd te worden voorafgaand aan en gedurende het toedienen van de volledige dosis. De volledige dosis dient langzaam ingespoten te worden, in een snelheid van 25-50 mg/min, en onder nauwgezette controle van de vitale functies van de patiënt en door voortdurend mondeling contact met de patiënt te houden. Voor een epidurale anesthesie wordt een testdosis van 3-5 ml bupivacaine met adrenaline aanbevolen. Een onbedoelde intravasculaire injectie van adrenaline kan herkend worden door een tijdelijke toename van de hartfrequentie. Een per ongeluk toegediende intrathecale injectie kan herkend worden aan tekenen van een zenuwblokkade. Indien toxische verschijnselen optreden, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt (zie rubriek 4.9).

Het verdient de voorkeur de oplossing voor het injecteren op lichaamstemperatuur te brengen, daar het injecteren van koude oplossingen op zich pijnlijk is.

Ervaring heeft geleerd dat een hoeveelheid van 400 mg toegediend over 24 uur goed wordt verdragen door een gemiddelde volwassene.

Dosering

Pediatrische patiënten van 1 tot 12 jaar

De veiligheid en effectiviteit van Marcaine 5,0 mg/ml + 5 microg/ml adrenaline, bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar. De lagere sterktes zijn beter geschikt voor gebruik bij kinderen van 1-12 jaar.

Regionale anesthesie bij kinderen moet uitgevoerd worden door gekwalificeerde artsen die bekend zijn met deze patientenpopulatie en de techniek.

De doseringen in tabel 2 dienen te worden beschouwd als leidraad voor gebruik bij kinderen. Individuele variaties treden op. Een geleidelijke dosisvermindering is nodig bij kinderen met overgewicht of met hoog gewicht door vochtretentie en dient gebaseerd te zijn op het ideale lichaamsgewicht. Standaard boekwerken dienen geraadpleegd te worden voor factoren die van invloed kunnen zijn op specifieke blokkade technieken en voor individuele patiënten behoeften.

De laagste dosering nodig voor adequate analgesie, dient te worden gebruikt.

De werkingsduur is langer met de adrenaline-bevattende oplossingen.

NB: men moet bedacht zijn op het risico dat systemische effecten optreden bij grote hoeveelheden adrenaline.

Tabel 2: Doseringsaanbevelingen voor kinderen van 1 tot 12 jaar

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dosering mg/kg	Ïnwerkingtreiding min.	Werkingsduur uur
ACUTE PIJNBESTRIJDING (PER- EN POSTOPERATIEF)					
Caudaal epidurale toediening	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Lumbaal epidurale toediening	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

Thoracaal epidurale^{b)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
toediening					
Veldblokkade	2,5		0,5-2,0		
(bijvoorbeeld kleine					
zenuw blokkades en	5,0		0,5-2,0		
infiltratie)					
Perifeer zenuwblokkade	2,5		0,5-2,0	a)	
	5,0		0,5-2,0	a)	

- a) De aanvang en duur van perifere zenuwblokkade is afhankelijk van het type blokkade en de toegediende dosis
- b) Thoracaal epidurale blokkade dient gegeven middels een toenemende dosering te worden gegeven tot het gewenste niveau van anesthesie is bereikt

Bij kinderen dient de dosis te worden berekend op basis van het lichaamsgewicht tot 2 mg/kg.

Wijze van toediening

Om intravasculaire toediening te vermijden moet opzuigen herhaald worden voorafgaand aan en gedurende toediening van de grootste dosis. Deze dient langzaam toegediend te worden in toenemende dosering, vooral bij de lumbale en thoracale toedieningswegen, terwijl de vitale lichaamsfuncties van de patiënt constant en nauwgezet bewaakt worden.

Bij kinderen ouder dan 2 jaar is peritonsillaire infiltratie uitgevoerd met bupivacaïne 2,5 mg/ml met een dosering van 7,5-12,5 mg per tonsil.

Bij kinderen van 1 jaar en ouder zijn ilioinguinale-iliohypogastrische blokkades uitgevoerd met bupivacaïne 2,5 mg/ml met een dosering van 0,1-0,5 mg/kg, overeenkomend met 0,25-1,25 mg/kg. Kinderen van 5 jaar en ouder kregen bupivacaïne 5,0 mg/ml met een dosering van 1,25-2 mg/kg

Voor blokkade van de penis is bupivacaïne 5,0 mg/ml gebruikt met een totale dosering van 0,2-0,5 mg/kg, overeenkomend met 1-2,5 mg/kg.

De veiligheid en effectiviteit van Marcaine bij kinderen jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

De veiligheid en effectiviteit van intermitterende bolus injectie of continue infusie is niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

4.3

Contra-indicaties voor bupivacaïne gebruik

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof en andere lokale anaesthetica van het amidetype, zoals lidocaïne, prilocaïne en mepivacaïne of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bupivacaïne-oplossingen zijn gecontraïndiceerd bij intraveneuze regionale anesthesie (Bier's blok), omdat toevallige lekkage van bupivacaïne door de tourniquet systemische toxische reacties kan veroorzaken.

Contra-indicaties voor adrenaline gebruik

- Ernstige hypotensie, zoals bij cardiogene of hypovolemische shock
- Overgevoeligheid voor natriummetabisulfit in de anamnese is een contra-indicatie voor het gebruik van adrenalinebevattende lokale anesthetica. (zie ook rubriek 4.4).

- Injectie van adrenaline bevattende bupivacaine in gebieden van einde van arteriën (bv. Penis blokkade Oberst blok) kunnen ischemische weefsel necrose veroorzaken.
- Het gebruik van adrenaline dient ook te worden vermeden bij patiënten met hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes mellitus of hyperthyreoïdie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkade zijn hartstilstand en sterfte gemeld gedurende het gebruik van bupivacaine. In sommige gevallen bleek reanimatie moeilijk of onmogelijk, ondanks een ogenschijnlijk goede voorbereiding en beleid. Soms werd pas na langdurig reanimeren een succesvol resultaat behaald (zie rubriek 4.3).

Marcaine met adrenaline dient niet te worden gebruikt om epidurale blokkade te bewerkstelligen bij partum analgesie (behalve het gebruik als testdosis), omdat niet aangetoond is dat de voordelen tegen de risico's opwegen.

Algemene voorzorgsmaatregelen

Zoals alle lokaal anesthetica kan bupivacaine acute toxiciteitsreacties op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem veroorzaken als het wordt gebruikt voor lokale anesthesie waarbij hoge bloedconcentraties van het geneesmiddel worden bereikt. Dit is met name het geval na toevallige intravasculaire toediening of injectie in goed doorbloede gebieden. Hoge systemische concentraties bupivacaine worden in verband gebracht met ventriculaire arritmieën, ventriculaire fibrillatie en 'sudden cardiovascular collapse and death'.

Toediening van regionale of lokale anesthesie dient te geschieden in een voldoende uitgeruste en bemande ruimte. Medicatie en andere benodigdheden voor bewaking en reanimatie dienen onder handbereik te zijn.

Bij het zetten van een uitgebreid blok, of bij gebruik van hoge doses, dient alvorens het lokaal anestheticum toe te passen een intraveneuze lijn te worden ingebracht. Uitvoerende artsen dienen vertrouwd te zijn met de te gebruiken techniek en dienen op de hoogte te zijn van de diagnostiek en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties die zich bij het gebruik van lokaal anesthetica kunnen voordoen (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Om een uitgebreide zenuwblokkade te verkrijgen, dient men een groot volume lokaal anestheticum toe te dienen in vaatrijke gebieden. In deze gebieden liggen grote vaten, waardoor er een toegenomen risico op een intravasculaire injectie en/of systemische absorptie bestaat, wat kan leiden tot hoge plasmaconcentraties.

Epidurale anesthesie kan leiden tot hypotensie en bradycardie. Hypotensie dient direct met een sympathicomimeticum te worden behandeld. Zonodig dient toediening hiervan herhaald te worden.

Risico patiënten

Hoewel regionale anesthesie doorgaans de optimale anesthetische techniek is, is speciale aandacht nodig bij sommige patiënten om het risico op gevaarlijke bijwerkingen zoveel mogelijk te verminderen. Dit is met name het geval bij:

- ouderen en patiënten in een slechte algehele conditie;
- patiënten met een partieel of totaal AV-blok, omdat lokaal anesthetica een vertragend effect op de hartgeleiding kunnen hebben;
- patiënten met vergevorderde leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie;
- patiënten in de laatste fase van de zwangerschap;
- patiënten die met anti-arritmica klasse III worden behandeld (bijv. amiodaron) dienen onder streng toezicht te worden gehouden en ECG-bewaking moet overwogen worden, omdat additieve effecten op het hart kunnen optreden.

Oplossingen die tevens adrenaline bevatten dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij

patiënten met ernstige of onbehandelde hypertensie, slecht behandelbare hyperthyreoïdie, ischemische hartziekten, hartblokkade, stoornissen in de atrioventriculaire geleiding, cerebrovasculaire insufficiëntie, vergevorderde diabetes en elke andere pathologische aandoening die door adrenaline verergerd kan worden.

In enkele gevallen zijn leverfunctiestoornissen met reversibele toename van alanineaminotransferase (ALAT), alkalische fosfatase (AF) en bilirubine waargenomen na herhaalde injecties of langdurige infusies met bupivacaïne. Als tekenen van matige tot ernstige leverfunctiestoornissen worden waargenomen tijdens gebruik van bupivacaïne, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet.

De adrenalinebevattende oplossingen bevatten tevens natriummetabisulfit, waardoor allergische reacties bij daarvoor gevoelige personen kunnen worden veroorzaakt. Deze allergische reacties kunnen variëren van lichte astma-aanvallen tot soms fatale anafylactische shock. 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. (zie ook rubriek 4.3).

Sommige lokaal anesthesische technieken kunnen in verband gebracht worden met ernstige bijwerkingen, onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum. Bijvoorbeeld:

- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van centrale zenuwblokkade bij patiënten met verminderde cardiovasculaire reserve, in het bijzonder als ook hypovolemie bestaat, omdat zij mogelijk minder goed in staat zijn de vertraging van de atrioventriculaire geleiding die door lokaal anesthetica wordt veroorzaakt te compenseren.
- Bij retrobulbaire injecties kan het in zeldzame gevallen voorkomen dat een lokaal anestheticum naar de subarachnoïdale ruimte lekt, waardoor reeds bij lage doseringen lokaal anesthetica toxische reacties kunnen optreden, met name tijdelijke blindheid, cardiovasculaire collaps, apneu, convulsies enz.
- Bij retro- en peribulbaire injecties van lokale anesthetica bestaat een klein risico op persisterende oculaire spierdysfunctie. Tot de primaire oorzaken behoren trauma en/of lokale toxische effecten op spier en/of zenuwweefsel. De ernst van de weefselreactie is afhankelijk van de ernst van het trauma, de sterkte van de gebruikte injectievloeistof en van de tijdsduur waarbinnen het weefsel aan het lokaal anestheticum blootgesteld was. Daarom wordt, bij alle lokale anesthetica, aanbevolen de laagste effectieve concentratie en dosering te kiezen. Vasoconstrictieve stoffen en andere toevoegingen kunnen weefselreacties versterken en dienen alleen op indicatie gebruikt te worden. Injecties in het hoofd-hals gebied kunnen onbedoeld intravasculair geïnjecteerd worden, waardoor zelfs bij lage doses cerebrale toxiciteit kan optreden.
- Een paracervicaal blok kan soms foetale bradycardie/tachycardie veroorzaken en zorgvuldige bewaking van de foetale hartfrequentie is nodig.
- Er zijn post-marketing meldingen van chondrolyse bij patiënten die post-operatief continue, intra-articulaire infusie van lokaal anesthetica hadden toegediend gekregen, met name van bupivacaïne. De meeste van de gemelde gevallen van chondrolyse betroffen het schoudergewricht. Continue intra-articulaire infusie is geen geregistreerde indicatie voor Marcaïne. Intra-articulaire infusie met Marcaïne dient te worden vermeden, omdat de effectiviteit en veiligheid daarvan niet is vastgesteld.

Aan kinderen dienen doses te worden toegediend die in verhouding staan tot hun leeftijd en gewicht.

Bij intra-articulaire injectie, is voorzichtigheid geboden bij een recent intra-articulair trauma of als extensief ruwe oppervlakten binnen het gewricht zijn gemaakt als gevolg van de chirurgische ingreep. De absorptie kan versneld zijn en dit kan leiden tot hogere plasmaconcentraties.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van Marcaïne-Adrenaline bij kinderen jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld. Er zijn alleen beperkte gegevens beschikbaar.

De veiligheid en effectiviteit van Marcaine 5,0 mg/ml + 5 microg/ml adrenaline bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld.

Het gebruik van bupivacaïne voor een intra-articulaire blokkade bij kinderen tussen de 1 en 12 jaar is niet gedocumenteerd.

Het gebruik van bupivacaïne voor een grote zenuw blokkade bij kinderen tussen de 1 en 12 jaar is niet gedocumenteerd.

Voor epidurale anesthesie moeten kinderen een toenemende dosering krijgen evenredig aan hun leeftijd en gewicht, daar met name epidurale anesthesie op thoracaal niveau kan leiden tot ernstige hypotensie en ademhalingsproblemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bupivacaïne dient met terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten die ook andere lokaal anesthetica gebruiken of andere structureel verwante lokaal anesthetica van het amidetype, zoals bepaalde anti-arritmica (zoals lidocaïne, mexiteline of tocainide) aangezien de systemisch, toxische effecten additief zijn (gevaar voor overdosering). Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met bupivacaïne en klasse III anti-arritmica (bijv. amiodaron), maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4).

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. Gelijktijdig gebruik van adrenalinebevattende oplossingen met andere vasopressoren of oxytocica van het ergometrine type kan persisterende hypertensie of cerebrovasculaire accidenten veroorzaken. Neuroleptica zoals fenothiazines kunnen de vasoconstrictieve werking van adrenaline verminderen of opheffen waardoor hypotensieve reacties en tachycardie optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van adrenalinebevattende oplossingen bij patiënten die algehele anesthesie via inhalatie toegediend krijgen, zoals bijv. halothaan en enfluraan aangezien dit aanleiding kan geven tot het optreden van ernstige aritmieën.

Niet-cardioselectieve β -blokkers, bijvoorbeeld propranolol, vergroten het 'pressor'-effect van adrenaline, waardoor een sterke hypertensie en bradycardie kan optreden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij gebruik van bupivacaïne tijdens de zwangerschap zijn bij de mens tot dusver geen aangeboren afwijkingen gemeld. Bij dieren is reproductietoxiciteit geconstateerd (zie rubriek 5.3).

Als gevolg van gebruik van lokaal anaesthetica lijken foetale bijwerkingen, zoals foetale bradycardie, acidose en demping van het centraal zenuwstelsel van de foetus het meest op te treden bij een paracervicaal blok. Deze effecten kunnen het gevolg zijn van hoge concentraties anestheticum in de foetus (zie rubriek 4.4).

Bij een perineurale toediening kan de toevoeging van adrenaline mogelijk de bloedstroom en de contractiliteit van de baarmoeder sterk verminderen, met name na een onbedoelde injectie in de bloedbaan van de moeder.

Marcaine kan op indicatie worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Zoals andere lokaal anesthetica wordt bupivacaïne in de moedermelk uitgescheiden. De concentraties in moedermelk zijn echter zo laag, dat bij therapeutische doseringen geen nadelige

effecten voor het kind te verwachten zijn.

Het is niet bekend of adrenaline wordt uitgescheiden in de moedermelk of niet, maar (nadelige) effecten voor de zuigeling zijn onwaarschijnlijk.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Naast het direct lokaal anesthetische effect, kunnen lokaal anesthetica een zeer gering effect op de mentale functies en het coördinatievermogen uitoefenen - ook zonder dat duidelijke verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel aanwezig zijn - waardoor tijdelijk de motoriek en de alertheid kunnen worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Het bijwerkingenprofiel van Marcaine is vergelijkbaar met dat van andere lokaal anesthetica van het amide-type. 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 locale anesthesie, met name van epidurale- en spinale anesthesie.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

Zeer vaak ($> 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: epiduraal abces.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties, anafylactische reactie/shock.

Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: paresthesieën, duizeligheid;

Soms: tekenen en symptomen van toxiciteit van het CZS (convulsies, paresthesie rond de mond, verdoofd gevoel van de tong, hyperacusis, visusstoornissen, bewustzijnsverlies, tremor, licht gevoel in het hoofd, tinnitus, dysartrie).

Zelden: neuropathie, perifere beschadiging van de zenuwen, arachnoïditis, paresis en paraplegie.

Oogaandoeningen

Zelden: diplopie.

Hartaandoeningen*

Vaak: bradycardie;

Zelden: cardiac arrest, hartarritmieën.

Bloedvataandoeningen*

Zeer vaak: hypotensie;

Vaak: hypertensie.

* Zie rubriek 4.9 voor details.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: ademhalingsdepressie.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea;

Vaak: braken.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: urineretentie.

Pediatische patiënten

Bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, hoewel, bij kinderen, vroege signalen van lokale anesthesische toxiciteit moeilijk te detecteren zijn in die gevallen waar de blokkade gegeven wordt tijdens sedatie of algehele anesthesie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Na een onbedoelde intravasculaire injectie, zal het toxische effect binnen enkele seconden tot een paar minuten duidelijk zijn. Bij een overdosering treden de tekenen van toxiciteit verlaat op (15-60 minuten na injectie) als gevolg van de langzamere toename van de bloedconcentraties van het lokaal anestheticum (zie de rubrieken Acute systemische toxiciteit en Behandeling van acute toxiciteit).

Acute systemische toxiciteit

Systemische verschijnselen van toxiciteit kunnen zowel het centrale zenuwstelsel als het hartvaatstelsel betreffen. Dergelijke reacties worden voornamelijk veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van het lokaal anestheticum, die kunnen optreden als gevolg van (toevallige) intravasculaire injectie, overdosering of een uitzonderlijk snelle absorptie uit goed doorbloede gebieden (zie rubriek 4.4). Reacties op het centrale zenuwstelsel zijn voor alle lokaal anaesthetica van het amide-type vergelijkbaar, terwijl reacties op het hart meer geneesmiddelspecifiek zijn, zowel in kwantitatief als kwalitatief opzicht. In het algemeen worden verschijnselen van cardiovasculaire toxiciteit voorafgegaan door verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, tenzij de patiënt een algehele anesthesie ondergaat of zwaar is gesedeerd met middelen als benzodiazepinen of barbituraten.

Toxiciteit van het **centraal zenuwstelsel** treedt geleidelijk op, waarbij de symptomen en verschijnselen geleidelijk in ernst toenemen. De eerste symptomen die worden waargenomen zijn doof gevoel rond de mond, verdoofd gevoel van de tong, licht gevoel in het hoofd, hyperacusis en tinnitus en visusstoornissen. Dysarthie, spiertrekkingen of tremoren zijn ernstiger en kunnen voorafgaan aan het optreden van gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen dienen niet voor neurotisch gedrag te worden gehouden. Vervolgens kunnen bewusteloosheid en gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies volgen, variërend in tijdsduur van enkele seconden tot minuten.

Ten gevolge van toegenomen spieractiviteit en interferentie met de ademhaling treden hypoxie en hypercapnie snel op gedurende de convulsies. In ernstige gevallen kan apneu optreden. Acidose, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie nemen toe en versterken de toxische effecten van lokaal anaesthetica.

Herstel volgt op de redistributie van het lokaal anestheticum vanuit het centrale zenuwstelsel gevolgd door metabolisme en excretie. Herstel kan snel zijn, tenzij grote hoeveelheden zijn geïnjecteerd.

Cardiovasculaire toxiciteit duidt op ernstiger situaties en wordt in het algemeen vooraf gegaan door verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel. Prodromale symptomen van het centrale zenuwstelsel kunnen afwezig zijn bij sterk gesedeerde patiënten of patiënten onder algehele anesthesie. Hypotensie, bradycardie, aritmieën en zelfs hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties van lokaal anaesthetica, maar in zeldzame gevallen trad cardiac arrest op zonder prodromale effecten op het CZS.

Behandeling van acute toxiciteit

Als verschijnselen van acute toxiciteit optreden, dient de injectie van het lokaal anestheticum onmiddellijk te worden gestaakt en de verschijnselen op het CZS (convulsies en depressie van het CZS) dienen direct te worden behandeld met ondersteuning van de ademhaling, het toedienen van zuurstof en het toedienen van anticonvulsiva.

In geval van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) dient een geschikte behandeling met intraveneuze toediening van vocht, vasopressor, inotrope middelen en/of lipidenemulsie te worden overwogen. Kinderen dienen doses te krijgen die in verhouding staan tot hun leeftijd en gewicht.

In geval van een circulatoir arrest dient onmiddellijk cardiopulmonale resuscitatie te worden toegepast. Optimale oxygenatie, ventilatie, ondersteuning van de circulatie en behandeling van de acidose zijn van vitaal belang.

Als cardiac arrest optreedt, is voor het succes van de behandeling langdurige reanimatie vereist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: N01BB01 en N01BB51.

Bupivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum van het amidetype met zowel anesthesische als analgetische werkzaamheid. In hoge doses geeft het chirurgische anesthesie, terwijl het in lagere doses sensibele blokkade (analgesie) geeft met een minder uitgesproken motorische blokkade.

Aanvang en duur van de lokaal anesthesische 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 epiduraal blokkades.

Zoals andere lokaal anaesthetica 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 anesthesische moleculen. Als gevolg hiervan wordt de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met als resultaat een reversibele plaatselijke gevoelloosheid.

Lokaal anaesthetica kunnen dezelfde effecten hebben op de prikkelbare membranen in de hersenen en het myocard.

Effecten van systemisch circulerende lokaal anaesthetica op het hart kunnen omvatten een vertraging van de prikkel drempel en geleiding, negatieve inotropie, negatieve chronotropie en hypotensie. Deze effecten kunnen in zeldzame gevallen leiden tot hartstilstand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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. In volwassenen verlaagt adrenaline de piekplasmaconcentraties met circa maximaal 40-50% bij brachiale plexus blokkade en met 5-25% bij epidurale blokkade.

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.

Distributie

Bupivacaïne heeft een totale plasmaklaring van 0,58 liter/min, 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.

Biotransformatie

Bupivacaïne wordt uitgebreid in de lever gemetaboliseerd, voornamelijk door aromatische hydroxylering tot 4-hydroxy-bupivacaïne en N-dealkylering tot PPX (pipercolylxylidine), 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 de N-gedealkyleerde metaboliet, pipercolylxylidine (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.

De farmacologische activiteit van de metabolieten is minder dan die van bupivacaïne.

Bijzondere patiënten

Bij kinderen is de farmacokinetiek gelijk aan die van volwassenen.

Een verhoging van het gehalte aan alpha₁-zuur glycoproteïne, zoals postoperatief voor kan komen na grote chirurgische ingrepen, kan aanleiding geven tot een verhoging van de totale bupivacaïneplasmaconcentraties. De vrije, farmacologisch actieve, bupivacaïneconcentratie is voor als na de ingreep gelijk.

Tijdens continue epidurale anesthesie bij jonge kinderen (leeftijden vanaf 6 dagen tot 5,2 maanden) werd een significant hogere plasmaconcentratie aan ongebonden bupivacaïne gerapporteerd dan bij oudere kinderen (leeftijden vanaf 18 maanden tot 9 jaar). Dit werd gekoppeld aan een hoge frequentie van vroege symptomen van systemische toxiciteit. In beide groepen werden identieke doseringen (mg/kg) gebruikt en dit is waarschijnlijk de reden dat in neonaten hoge plasmaconcentraties aan ongebonden bupivacaïne werden waargenomen. Het verschil tussen de groepen is waarschijnlijk gerelateerd aan een langzamere klaring in jonge kinderen.

De totale plasma concentratie aan bupivacaïne nam toe gedurende een 48 uren durende epidurale infusie in neonaten maar de ongebonden concentratie bleef vrijwel onveranderd. Dit is van belang gezien het feit dat de systemische toxiciteit is gerelateerd aan de ongebonden plasma concentratie. De plasma concentraties van AAG nemen toe postoperatief (als gevolg van de chirurgie), resulterend in een toename van de totale concentratie, maar niet van de ongebonden concentratie. De totale plasma concentraties kunnen misleidend zijn in deze situatie. Het is namelijk de ongebonden concentratie en niet de ongebonden fractie die gerelateerd is aan systemische toxiciteit.

Bupivacaïne passeert gemakkelijk de placenta, waardoor een evenwicht van vrij geneesmiddel zal ontstaan. De graad van plasmabinding is in de foetus lager dan bij de moeder, wat kan resulteren in lagere totale plasmaconcentraties in de foetus dan in de moeder.

Ouderen

In ouderen is een versterkte analgesie, alsmede een versterkte motorische blokkade te verwachten na een epiduraal blokkade met bupivacaïne.

Hoge gehalten aan analgetica in ouderen vormen een verhoogd risico op hypotensie.

Systemische absorptie en dispositie worden niet beïnvloed door leeftijd, na epidurale toediening van bupivacaïne. De reden hiervoor is dat het afwijkende klinische profiel van ouderen primair is gerelateerd aan farmacodynamica.

Nier- en leverpatiënten

Normaliter is het niet nodig de dosering bupivacaïne aan te passen voor nier- en leverpatiënten, wanneer het een enkele dosis of een korte behandeling betreft. Slechts een klein gedeelte van de dosis wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In reproductietoxiciteitsstudies is bij ratten en konijnen een verhoogde pre- en postnatale sterfte waargenomen bij doseringen die enkele malen hoger zijn dan de humane maximale dosering. Op basis van conventionele studies met bupivacaïne naar de veiligheid, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, mutageniteit en lokale toxiciteit, werden geen risico's voor mensen gezien anders dan die op basis van de farmacodynamische activiteit van hoge doses bupivacaïne mogen worden verwacht (bijvoorbeeld symptomen van het centraal zenuwstelsel en cardiotoxiciteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Adrenaline (vasoconstrictor);
Natriumchloride (voor isotonie);
Natriumhydroxide (E524) / zoutzuur (E507) (voor het instellen van de pH 3,3-5,0);
Natriummetabisulfit (E223, antioxidans);
water voor injectie.

Marcaine-adrenaline zijn isotone oplossingen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Toevoeging van bupivacaïne aan alkalische oplossingen (zoals carbonaat) veroorzaakt neerslaan van bupivacaïne, aangezien de oplosbaarheid van bupivacaïne bij pH >6,5 beperkt is.
In geval van adrenalinebevattende oplossingen veroorzaakt menging met alkalische oplossingen snelle degradatie van de adrenaline.

Bupivacaïne dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Glazen flacon: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Glazen flacon voor enkele-dosis: Bewaren in de koelkast (2-8°C). Niet invriezen. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacons à 20 ml: kleurloos glas met rubberen stop en aluminium dop zonder blister

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemeen

De oplossingen zonder conserveermiddelen dienen onmiddellijk na opening te worden gebruikt en zijn alleen bestemd voor éénmalig gebruik. Een eventueel restant dient te worden vernietigd.

Hersterilisatie van Marcaine wordt niet aanbevolen.

Marcaine met adrenaline mag niet gesteriliseerd worden, omdat adrenaline niet stabiel is bij verhitting.

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 (zwellings, oedeem) op de injectieplaats en versnellen de afbraak van adrenaline.

Verenigbaarheid

Bupivacaïne mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

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(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Marcaine-Adrenaline is in het register ingeschreven onder RVG 08030 (Marcaine 2,5 mg/ml + 5 microg/ml adrenaline) en RVG 08031 (Marcaine 5,0 mg/ml + 5 microg/ml adrenaline).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 september 1984
Datum van verlenging van de vergunning: 28 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 17 december 2021