

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marcaine 5 mg/ml Spinaal

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Marcaine 5 mg/ml Spinaal bevat per ml:

- 5,28 mg bupivacaïnehydrochloride-monohydraat, overeenkomend met 5 mg bupivacaïnehydrochloride-anhydraat (20 mg = 4 ml).

Voor een volledige lijst met hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- intrathecale (subarachnoïdale, spinale) anesthesie bij chirurgische- en obstetrische ingrepen;
- anesthesie voor chirurgische ingrepen aan de onderste extremiteiten, inclusief heup chirurgie, met een tijdsduur van 1½ - 4 uur.
- Marcaine 5 mg/ml Spinaal, oplossing voor injectie is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen in alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

Tabel 1 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.

Met 4 ml Marcaine 5 mg/ml Spinaal wordt in de lumbale segmenten een anesthesie bereikt, die ½ - 1 uur langer aanhoudt en een langer durende motorische blokkade dan met 3 ml.

Gebruik zoveel mogelijk de minimaal effectieve dosis en overschrijd de maximale dosis niet.

Individuele variaties in aanvang en duur komen voor en de uitgebreidheid van de anesthesie is lastig te voorspellen, maar wordt bepaald door het volume van de toegediende oplossing.

De dosis dient te worden aangepast bij ouderen en bij patiënten die in de laatste fase van de zwangerschap verkeren.

Toediening van hoeveelheden Marcaine 5 mg/ml Spinaal groter dan 4 ml is niet onderzocht en kan derhalve niet worden aanbevolen.

Tabel 1, Dosisaanbevelingen

Marcaine Spinaal	Conc. (mg/ml)	Dosering (ml) (mg)	Aanvang (min.)	Duur (uur)
Chirurgie aan onderste extremiteiten, (inclusief heupchirurgie)	5,0	2 – 4	10 – 20	5 – 8 1,5 - 4

Neonaten, zuigelingen en kinderen tot 40 kg

Marcaine 5 mg/ml Spinaal kan worden gebruikt bij kinderen.

Een van de verschillen tussen kleine kinderen en volwassenen is een relatief groot CSF volume in kinderen en neonaten, waardoor een relatief hogere dosering per kg nodig is om dezelfde blokkade te bewerkstelligen als bij volwassenen.

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

De doseringen in tabel 2 dienen te worden beschouwd als leidraad voor gebruik bij kinderen.

Individuele variaties treden op. 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.

Tabel 2, Doseringsaanbevelingen voor neonaten, zuigelingen en kinderen

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering (mg/kg)
< 5	0,40 – 0,50
5 tot 15	0,30 – 0,40
15 tot 40	0,25 – 0,30

Dosering

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

Bij toediening op het niveau van L3-L4 bij de patiënt in zittende positie geeft 3 ml Marcaine 5 mg/ml Spinaal een uitbreiding tot de segmenten Th4-Th5. Ligt de patiënt in horizontale positie dan vindt uitbreiding tot Th5-Th7 plaats.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor lokale de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor anesthetica van het amidetype.

Algemene contra-indicaties, gerelateerd aan intrathecale anesthesie moeten ook in acht worden genomen:

- ziekten aan het centraal zenuwstelsel, zoals meningitis, tumoren, poliomyelitis, hersenbloeding;
- spinale stenose en ziekten (bv. spondylitis, tuberculose tumoren) of recent trauma aan de wervelkolom;
- sepsis;
- pernecieuze anemie met symptomen die op aantasting van het ruggenmerg wijzen;
- pyogene infecties van de huid in de onmiddellijke buurt van de injectieplaats;
- cardiogene of hypovolemische shock;
- stoornissen in de bloedstolling of behandeling met anti-coagulantia.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene voorzorgsmaatregelen

Zoals alle lokale anesthetica kan ook bupivacaïne acute toxiciteit op het centraal zenuwstelsel of cardiovasculair systeem veroorzaken wanneer het wordt toegepast bij lokaal anesthetische procedures die resulteren in hoge plasmaconcentraties. Dit is met name het geval bij een onbedoelde intravasculaire injectie of bij injectie in vaatrijke gebieden.

Ventriculaire arrhythmieën, ventriculaire fibrillatie, plotseling cardiovasculair collaps en overlijden is gerapporteerd in verband met hoge systemische concentraties bupivacaïne. Echter, hoge systemische concentraties zijn niet te verwachten bij doses, typisch voor intrathecale anesthesie.

Regionale of lokale anesthesie dient altijd uitgevoerd te worden in een voldoende uitgeruste en bemande ruimte. Alle benodigdheden voor reanimatie dienen onder handbereik te zijn, evenals medicamenten nodig bij de behandeling van toxische reacties.

Bij het zetten van een spinaal blok 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 systemische toxiciteit en andere complicaties die zich bij het gebruik van lokaal anesthetica kunnen voordoen (zie rubriek 4.9).

Risicopatiënten

Hoewel lokale anesthesie vaak de optimale anesthetische techniek is, is speciale aandacht geboden bij de volgende groepen patiënten, teneinde het risico op gevaarlijke bijwerkingen te verkleinen:

- ouderen en patiënten met een slechte algehele conditie;
- patiënten in de laatste fase van de zwangerschap;
- patiënten met een partieel of totaal AV-blok, aangezien lokaal anesthetica een vertragend effect op de geleiding kunnen hebben;
- patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie;
- patiënten met hypovolemie, deze kunnen een plotselinge en ernstige hypotensie ontwikkelen gedurende intrathecale anesthesie, onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum. De hypotensie die normaal wordt gezien na intrathecale blokkade in volwassenen is ongebruikelijk bij kinderen onder de 8 jaar.
- Patiënten die behandeld worden met anti-arrhythmia (zoals amiodarone) moeten nauwgezet worden geobserveerd en ECG monitoring moet worden overwogen omdat de cardiale effecten additief kunnen zijn.

Een zeldzame, doch ernstige bijwerking van spinale anesthesie is hoge of complete spinale blokkade, resulterend in cardiovasculaire of respiratoire depressie. De cardiovasculaire depressie wordt veroorzaakt door extensieve sympathische blokkade, wat kan resulteren in sterke hypotensie en bradycardie of zelfs cardiaal arrest. Respiratoire depressie kan worden veroorzaakt door blokkade van de innervatie van de respiratoire spieren, inclusief het diafragma. Er is een verhoogd risico op een verhoogde of totale spinale blokkade bij ouderen en bij patiënten in het laatste stadium van de zwangerschap, daarom dient bij deze patiënten de dosering te worden gereduceerd.

In zeldzame gevallen kan na intrathecale anesthesie, permanente neurologische schade optreden zoals paresthesie, anesthesie, spierzwakte en paralyse.

Neurologische aandoeningen zoals multiple sclerose, hemiplegie, paraplegie en neuromusculaire aandoeningen worden, voor zover bekend, niet nadelig beïnvloed door intrathecale anesthesie echter

voorzichtigheid is geboden. Voor aanvang van de behandeling dienen de voordelen te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's bij deze patiënten.

Een epidurale anesthesie kan tot hypotensie en bradycardie leiden. Hypotensie moet onmiddellijk behandeld worden met intraveneuze toediening van een sympathicomimeticum, welke zo nodig herhaald kan worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bupivacaïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die tevens met andere lokale anesthetica of middelen met een vergelijkbare chemische structuur (bv. bepaalde anti-aritmica zoals lidocaïne, mexiletine en tocaïnide) worden behandeld, aangezien de toxische effecten additief zijn. Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met bupivacaïne en klasse III anti-aritmica (zoals bijv. amiodarone), maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4).

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 anesthetica 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.).

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.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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

Het bijwerkingenprofiel van Marcaine Spinaal is vergelijkbaar met dat van andere intrathecaal toegediende lang werkende lokaal anesthetica.

Het is moeilijk vast te stellen of bijwerkingen alleen door het geneesmiddel worden veroorzaakt of door de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (zoals bloeddrukval, bradycardie, tijdelijke urineretentie), of door directe (zenuwbeschadiging) of indirecte (meningitis, epiduraal abces) bijwerkingen door het inbrengen van de naald of voorvallen geassocieerd met het lekken van ruggenmergvocht (vb. postspinale hoofdpijn).

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: meningitis, epiduraal abces

Imuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties, anafylactische reactie/shock

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: postspinale hoofdpijn

Soms: paresthesie, parese, dysesthesie

Zelden: onbedoelde totale spinale blokkade, paraplegie, paralyse, neuropathie, arachnoïditis

Onbekend: verlies van sfinctercontrole

Hartaandoeningen

Zeer vaak: bradycardie

Zelden: cardiac arrest

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypotensie

Ademhalingsaandoeningen

Zelden: ademhalingsdepressie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: overgeven

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierzwakte, rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: urineretentie, incontinentie

Algemene aandoeningen

Onbekend: persisterende anesthesie

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij kinderen zijn gelijk aan die bij volwassenen, maar bij kinderen kunnen de eerste signalen van toxiciteit van het CZS moeilijk worden waargenomen als zij tijdens de blokkade gesedeerd zijn of onder algehele narcose 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Acute systemische toxiciteit

Acute systemische toxiciteit is mogelijk, na bijvoorbeeld abusievelijke intravasculaire toediening, herhaalde toediening na mislukte spinale anesthesie, behandeling van kinderen, of in geval van additie van toxische effecten na gelijktijdige toediening van andere lokaal anesthetica

Behandeling van acute systemische 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

Farmacotherapeutische categorie: lokaal anestheticum, ATC-code: N01B B01.

Bupivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum van het amidetype met een hoge mate van anesthesische werkzaamheid. Wanneer intrathecaal toegediend heeft het een korte aanvangstijd en een medium tot lange werkingsduur. De werkingsduur is afhankelijk van de dosering.

De werking berust op een verminderde permeabiliteit voor natrium-ionen van de membraan van de zenuwcel. Als gevolg hiervan wordt de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met als resultaat een reversibele plaatselijke gevoelloosheid.

Marcaine 5 mg/ml Spinaal is licht hyperbaar (vergeleken met liquor) bij 20°C en licht hypobaar bij 37°C. In de praktijk mag de oplossing worden beschouwd als zijnde isobaar, aangezien de verspreiding ervan slechts marginaal wordt beïnvloed door de zwaartekracht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bupivacaïne wordt volledig en bifasisch geabsorbeerd vanuit de subarachnoïdale ruimte, met halfwaardetijden in de orde van 50 en 208 minuten. De langzame absorptie fase is de snelheidsbepalende factor in de eliminatie van bupivacaïne. Dit verklaart waarom de schijnbare terminale halfwaardetijd langer is na spinale toediening dan na intraveneuze toediening.

Distributie (eiwitbinding)

Ten gevolge van de lage dosering bij een intrathecaal blokkade is de plasmaconcentratie aan bupivacaïne laag wanneer vergeleken met andere lokaal anesthesische procedures. In het algemeen neemt de maximale plasma concentratie toe met 0,4 mg/l voor elke 100 ml geïnjecteerd volume. Dit betekent dat een dosis van 20 mg resulteert in plasmaspiegels in de orde van 0,1 mg/l.

Na intraveneuze injectie heeft bupivacaïne een totale plasma klaring van 0,58 l/min, een steady state distributievolume van 73 l, een terminale halfwaardetijd van 2,7 uur en een intermediaire hepatische extractie ratio van 0,38. Bupivacaïne is voornamelijk gebonden aan alfazuur glycoproteïne, met een plasmabinding van 96%.

Metabolisme

Bupivacaïne wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door aromatische hydroxylering tot 4-hydroxy-bupivacaïne en N-dealkylatie tot PPX, beiden door cytochroom P4503A4. Ongeveer 1 % wordt onveranderd uitgescheiden in de urine binnen 24 uur, en ongeveer 5% als PPX.

De plasma concentraties aan PPX en 4-hydroxy-bupivacaïne zijn laag (vergeleken met bupivacaïne) gedurende en na continue toediening. De metabolieten hebben een lagere farmacologische activiteit dan bupivacaïne.

Eliminatie

Klaring van bupivacaïne vindt voornamelijk plaats ten gevolge van het levermetabolisme en is gevoeliger voor veranderingen in intrinsieke hepatische enzymfunctie dan voor leverperfusie.

Bijzondere patiëntengroepen

Kinderen

Bij kinderen is de farmacokinetiek gelijk aan die van volwassenen.

Tijdens continue epidurale anesthesie in jonge kinderen (leeftijden vanaf 6 dagen tot 5,2 maanden) werd een significant hogere plasmaconcentratie aan ongebonden bupivacaïne gerapporteerd dan in 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 uur 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 éénmalige en herhaalde dosering, mutageniteit en lokale toxiciteit, werden geen risico's voor mensen gezien, anders dan die op basis van de

farmacodynamische activiteit van hoge doseringen bupivacaïne mogen worden verwacht (bijvoorbeeld symptomen van het centraal zenuwstelsel en cardiotoxiciteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride;
Natriumhydroxide / zoutzuur (voor het instellen van de pH 4.0); Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Toevoegingen aan spinale oplossingen worden in het algemeen niet aangeraden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 ampullen à 4 ml Marcaine 5 mg/ml Spinaal. De ampul in doordrukstrip is steriel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Marcaine Spinaal is vrij van conserveringsmiddelen en bedoeld voor eenmalig gebruik. Het niet gebruikte deel van de oplossing moet worden vernietigd.

Hersterilisatie van Marcaine 5 mg/ml Spinaal wordt niet aangeraden.

Gebruik van de OPC ampullen

OPC (one point cut) ampullen kunnen zonder hulpmiddelen worden geopend. In plaats van een gekleurde ring is er een gekleurde stip aanwezig op de hals van de ampul. Deze stip markeert het voorbereide breekpunt. De ampul dient dan ook geopend te worden zoals aangegeven in de figuren.



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 Spinaal 5 mg/ml is in het register ingeschreven onder RVG 10970.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 maart 1986

Datum van laatste hernieuwing: 11 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 10 november 2017.