

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levobupivacaïne Fresenius Kabi 7,5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 7,5 mg levobupivacaïne als levobupivacaïnehydrochloride.
Elke ampul van 10 ml bevat 75 mg levobupivacaïne als levobupivacaïnehydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 3,6 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,18% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie
Heldere kleurloze oplossing
pH 4.0-6.0
Osmolariteit: 271-332 mOsmol/l

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en jongvolwassenen (>12 jaar)

Anaesthesie voor chirurgische ingrepen

- Grote, bijvoorbeeld epiduraal (met uitzondering van obstetrisch gebruik), intrathecaal, perineuraal, (perifere zenuwblokkade)
- Kleine, bijvoorbeeld infiltratie, (waaronder peribulbaire blokkade bij oogheelkundige chirurgie)

Pijnbehandeling

- Continue epidurale infusie, enkele of meervoudige epidurale bolus-toediening voor de pijnbehandeling van voornamelijk postoperatieve pijn.

Kinderen (< 12 jaar)

Analgesie (ilioinguinale / iliohypogastrische blokkade).

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levobupivacaïne mag alleen worden toegediend door of onder toezicht van een arts die de nodige opleiding en ervaring heeft.

Dosering

De tabel hieronder is een doseringshandleiding voor de meer algemeen gebruikte blokkades. Voor analgesie (bijvoorbeeld epidurale toediening voor pijnbestrijding) worden de lagere concentraties en doseringen aanbevolen. Indien een diepere of langere anesthesie nodig is met sterke motorische blokkade (bijvoorbeeld epidurale of peribulbaire blokkade) kunnen de hogere concentraties worden gebruikt. Zorgvuldige aspiratie voor en tijdens de injectie wordt geadviseerd om intravasculaire injectie te voorkomen.

Er is met betrekking tot de veiligheid beperkte ervaring met behandeling met levobupivacaïne gedurende een periode langer dan 24 uur. Om het risico voor ernstige neurologische complicaties te minimaliseren, dienen zowel de patiënt als de duur van toediening met levobupivacaïne nauwgezet gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Maximum dosis

De maximale dosering moet worden vastgesteld aan de hand van de grootte en fysieke status van de patiënt tegelijk met de concentratie van het middel en de plaats en wijze van toediening. Individuele variatie met betrekking tot het begin en de duur van de blokkade komt voor. Ervaring uit klinische studies laat zien dat een sensorische blokkade, adequaat voor chirurgie, optreedt binnen 10-15 minuten na epidurale toediening met een tijd tot regressie van 6-9 uur.

De aanbevolen maximale, enkelvoudige dosering is 150 mg. Wanneer een aanhoudende motorische en sensorische blokkade noodzakelijk is gedurende een langere periode, kunnen aanvullende doseringen nodig zijn. De aanbevolen maximale dosering gedurende een periode van 24 uur is 400 mg. Voor postoperatieve pijnbestrijding dient de dosering de 18,75 mg/uur niet te overschrijden.

Obstetrie

Voor sectio caesarea dienen hogere doseringen dan de 5,0 mg/ml oplossing niet te worden toegepast (zie 4.3 Contra-indicaties). De maximale aanbevolen dosering is 150 mg.

Voor analgesie bij weeën via epidurale infusie geldt dat de dosis niet hoger dient te liggen dan 12,5 mg/uur.

Pediatrische populatie

De aanbevolen maximale dosering voor analgesie bij kinderen (ilioinguinale / iliohypogastrische blokkade) bedraagt 1,25 mg/kg/kant.

De maximale dosering dient te worden aangepast aan de grootte, lichamelijke gesteldheid en fysieke status van de patiënt/het kind.

De veiligheid en effectiviteit van levobupivacaïne bij kinderen voor andere indicaties zijn niet vastgesteld.

Speciale populaties

Verzwakte, oudere of acuut zieke patiënten dienen een gereduceerde dosering levobupivacaïne te krijgen, overeenkomend met hun fysieke status.

Bij de behandeling van postoperatieve pijn dient de dosering die gedurende chirurgie werd gegeven in acht genomen te worden.

Er zijn geen relevante data van patiënten met leverfunctiestoornissen beschikbaar (zie sectie 4.4 en 5.2)

Doseringstabel

Volwassenen en jongvolwassenen (≥ 12 jaar)

	Concentratie (mg/ml) ¹	Dosering	Motorische blokkade
Chirurgische Anesthesie			
Epidurale (langzame) bolus² voor chirurgie			
-Volwassenen	5,0-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	Matig tot volledig
Epidurale langzame injectie³ voor keizersnede	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	Matig tot volledig
Intrathecaal	5,0	3 ml (15 mg)	Matig tot volledig
Perifere zenuw	2,5-5,0	1-40 ml (2,5-150 mg max.)	Matig tot volledig
Oogheelkunde (peribulbaire blokkade)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	Matig tot volledig
Lokale infiltratie			
-Volwassenen	2,5	1-60 ml (max. 2,5-150 mg)	N.v.t.
<i>Pijnbehandeling⁴</i>			
Analgesie bij weeën (epidurale bolus⁵)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Minimaal tot matig
Analgesie bij weeën (epidurale infusie)	1,25 ⁶	4-10 ml/u (5-12,5 mg/u)	Minimaal tot matig
<i>Postoperatieve pijn</i>	1,25 ⁶ 2,5	10-15 ml/u (12,5-18,75 mg/u) 5-7,5 ml/u (12,5-18,75 mg/u)	Minimaal tot matig

¹ Levobupivacaïne oplossing voor injectie / concentraat voor oplossing voor infusie is verkrijgbaar als 2,5, 5,0 en 7,5 mg/ml oplossing.

² Verspreid over 5 minuten (zie ook tekst).

³ Toediending in 15-20 minuten.

⁴ In gevallen waarbij levobupivacaïne wordt gecombineerd met andere middelen, zoals opioïden bij pijnstilling, dient de dosering levobupivacaïne vermindert te worden en heeft het gebruik van een lagere concentratie (bijvoorbeeld 1,25 mg/ml) de voorkeur.

⁵ Het minimaal aanbevolen interval tussen twee opeenvolgende injecties is 15 minuten.

⁶ Voor informatie over verdunningen, zie sectie 6.6

Pediatrische populatie (< 12 jaar)

	Concentratie (mg/ml) ¹	Dosering	Motorische Blokkade
Ilioinguinale / Iliohypogastrische blokkade bij kinderen <12 jaar ²	2,5 5,0	0,5 ml/kg /kant (1,25 mg/kg/kant) 0,25ml/kg/kant (1,25 mg/kg/kant)	Matig tot volledig N.v.t.

¹ Levobupivacaine oplossing voor infusie/injectie is beschikbaar is 2,5 5,0 en 7,5 mg/ml oplossingen.

² Er zijn geen data beschikbaar in pediatrische populaties van <6 maanden oud.

Wijze van toediening

Levobupivacaïne Fresenius Kabi 7,5 mg/ml is bedoeld voor epiduraal gebruik, intrathecaal gebruik, perineuraal gebruik (perineurale zenuwblokkade) en voor infiltratie (waaronder peribulbaire blokkade) (zie de tabel voor doseringen hierboven.)

Aspiratie moet worden herhaald voor en tijdens het toedienen van de bolusdosis, die langzaam en in oplopende doseringen moet worden geïnjecteerd, met een snelheid van 7,5-30 mg/min, terwijl de vitale functies van de patiënt nauwkeurig worden bewaakt en er mondeling contact wordt onderhouden.

Als zich toxische symptomen voordoen, dient de injectie onmiddellijk te worden gestopt.

Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Algemene contra-indicaties met betrekking tot regionale anesthesie dienen in acht genomen te worden, ongeacht het gebruikte lokale anaestheticum.

Levobupivacaïne-oplossingen zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor levobupivacaïne, lokale anesthetica van het amidetype of een van de hulpstoffen (zie rubriek 4.8).

Levobupivacaïne-oplossingen zijn gecontraïndiceerd voor intraveneuze regionale anesthesie (Biers blokkade).

Levobupivacaïne-oplossingen zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige hypotensie, zoals cardiogene of hypovolemische shock.

De 7,5 mg/ml oplossing is gecontraïndiceerd voor obstetrisch gebruik vanwege het vergrote risico op cardiotoxische bijwerkingen gebaseerd op ervaring met bupivacaïne (zie rubriek 4.6).

Levobupivacaïne-oplossingen zijn gecontraïndiceerd voor gebruik bij paracervicale blokkade in de obstetrie (zie sectie 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle vormen van lokale en regionale anesthesie met levobupivacaïne dienen uitgevoerd te worden in goed uitgeruste gelegenheden en toegediend door personeel welke getraind en ervaren zijn met de benodigde anesthesietechnieken en die eventuele bijwerkingen kunnen diagnosticeren en behandelen.

Levobupivacaïne kan acute allergische reacties, cardiovasculaire effecten en neurologische schade veroorzaken, zie rubriek 4.8.

Levobupivacaïne dient met voorzichtigheid gebruikt te worden voor regionale anesthesie bij patiënten met cardiovasculaire afwijkingen b.v. ernstige hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3).

De introductie van lokale anesthesie via intrathecale of epidurale toediening aan het centraal zenuwstelsel in patiënten met reeds bestaande afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel kan mogelijk de afwijkingen verergeren. Als epidurale of intrathecale anesthesie bij deze patiënten overwogen wordt, moet dat daarom klinisch beoordeeld worden.

Epidurale anesthesie

Tijdens het epiduraal toedienen van levobupivacaïne dienen geconcentreerde oplossingen (0,5-0,75%) toegediend te worden in oplopende doses van 3 tot 5 ml met voldoende tijd tussen de doses om tekenen van toxiciteit door onbedoelde intravasculaire of intrathecale injectie te detecteren. Gevallen van ernstige bradycardie, hypotensie en respiratoire stoornis met hartstilstand (waarvan enkele fataal) zijn gemeld in verband met lokale anesthetica, waaronder levobupivacaïne. Wanneer een grote dosis geïnjecteerd moet worden bijvoorbeeld bij epidurale blokkade, wordt een test dosis van 3-5 ml lidocaïne met adrenaline aangeraden. Een accidentele intravasculaire injectie kan dan herkend worden aan een tijdelijke verhoging van de hartslag en onvoorziene intrathecale injectie aan tekenen van een spinaal blok.

Het testen van de juiste injectieplaats dient plaats te vinden door het opzuigen door de injectienaald voor en tijdens supplementaire injecties in ononderbroken (periodieke) kathetertechnieken. Een intravasculaire injectie is mogelijk zelfs als het opzuigen van bloed negatief was. Tijdens de toediening van epidurale anesthesie is het aanbevolen om een testdosis toe te dienen en de effecten te monitoren voordat de volledige dosis gegeven wordt.

Epidurale anesthesie met elk type lokaal anestheticum kan hypotensie en bradycardie veroorzaken. Alle patiënten dienen een intraveneuze lijn te hebben. Men dient verzekerd te zijn van de beschikbaarheid van adequate vloeistoffen, vasopressoren, anesthetica met anticonvulsieve werking, spierverslappers, en atropine, reanimatieapparatuur en kennis (zie sectie 4.9).

Epidurale Analgesie

Er zijn postmarketing meldingen geweest van cauda equina syndroom en gebeurtenissen die wijzen op neurotoxiciteit (zie rubriek 4.8). Deze zijn tijdelijk geassocieerd met het gebruik van levobupivacaïne voor epidurale analgesie gedurende een periode van 24 uur of langer. Deze gebeurtenissen waren ernstiger en hebben in sommige gevallen geleid tot permanente gevolgen, wanneer levobupivacaïne werd toegediend gedurende een periode langer dan 24 uur. Daarom moet de infusie van levobupivacaïne voor een periode langer dan 24 uur zorgvuldig worden overwogen en alleen worden toegepast wanneer het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico.

Om intravasculaire of intrathecale injectie te vermijden, is het essentieel dat aspiratie van bloed of cerebrospinale vloeistof (indien van toepassing) wordt gedaan voordat er geïnjecteerd wordt met een lokaal anestheticum, zowel voor de oorspronkelijke dosis als voor alle daaropvolgende doseringen. Echter, een negatieve aspiratie geeft geen garantie tegen intravasculaire of intrathecale injectie. Levobupivacaïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die andere lokale anesthetica of middelen die structureel verwant zijn aan amide-type lokale anesthetica ontvangen, omdat de toxische effecten van deze geneesmiddelen additief zijn.

Grote regionale neurale blokkade

De patiënt dient een intraveneus katheter te hebben om een functioneel intraveneus pad te garanderen. De laagste dosis anestheticum dat resulteert in effectieve anesthesie dient gebruikt te worden om hoge plasmaconcentraties en ernstige bijwerkingen te voorkomen. Het snel injecteren van grote volumes lokaal anestheticum dient voorkomen te worden en gefractioneerde (oplopende) doses dienen gebruikt te worden waar mogelijk.

Gebruik in het hoofd en nek gebied

Lage doses van locale anesthetica geïnjecteerd in het gebied rond het hoofd en de nek waaronder retrobulbaire, gebits en cervicothoracic ganglion blokkade kan resulteren in bijwerkingen die overeenkomen met systemische toxiciteit na onbedoelde intravasculaire injectie van grotere doses. De injectieprocedures vereisen de grootste aandacht. Reacties kunnen het gevolg zijn van

intra-arteriële injectie van het locale anestheticum met een retrograde stroming, naar de cerebrale circulatie. Zij kunnen ook het gevolg zijn van het doorprikken van de dura mater van de optische zenuw tijdens de retrobulbaire blokkade met de diffusie van een willekeurig lokaal anestheticum door de epidurale ruimte tot de tussenhersenen. Van patiënten die dit type injectie krijgen dienen de circulatie en respiratie gecontroleerd te worden en constant geobserveerd te worden.

Reanimatieapparatuur en personeel om bijwerkingen te behandelen dienen direct beschikbaar te zijn.

Gebruik in oogheelkunde

Klinisch medici die retrobulbaire blokkades uitvoeren moeten zich bewust zijn dat er rapporten bestaan die het plotseling stoppen van de ademhaling beschrijven na injectie van locale anesthetica. Zoals bij alle procedures voor regionale anesthesie dienen voorafgaand aan de retrobulbaire blokkade apparatuur, medicijnen en personeel direct beschikbaar te zijn om het stoppen of verminderen van de ademhaling, convulsies en cardiale stimulatie of depressie te behandelen. Zoals bij andere vormen van anesthesie dienen patiënten die een retrobulbaire blokkade ondergaan constant gecontroleerd te worden op tekenen van bijwerkingen.

Chondrolyse

Er zijn post-marketing meldingen geweest van chondrolyse bij patiënten die na een operatie een intra-articulaire continue infusie kregen van lokale anesthetica. Bij de meerderheid van de meldingen van chondrolyse was het schoudergewricht betrokken. Door meerdere factoren die meespelen en inconsistentie in de wetenschappelijke literatuur over het werkingsmechanisme, kan een causaal verband niet vastgesteld worden. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor levobupivacaïne.

Speciale populaties

Verzwakte, oudere of acuut zieke patiënten: Levobupivacaïne dient met beleid gebruikt te worden in verzwakte, oudere of acuut zieke patiënten (zie sectie 4.2)

Leverfunctiestoornissen: omdat levobupivacaïne in de lever wordt afgebroken dient het met beleid te worden toegepast bij patiënten met een leverafwijking of met een verminderde bloeddoorstroming van de lever zoals bijvoorbeeld bij alcoholisten of mensen met levercirrose (zie sectie 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro studies wijzen erop dat de CYP3A4-isovorm en de CYP1A2-isovorm betrokken zijn bij het metabolisme van levobupivacaïne. Hoewel hiernaar geen klinische studies zijn uitgevoerd, kan het metabolisme van levobupivacaïne mogelijk aangetast worden door CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, en CYP1A2-remmers zoals methylxanthines.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het gebruik van levobupivacaïne bij patiënten die anti-arrhythmica met lokale anesthetische werking krijgen toegediend, bijvoorbeeld mexilitine of klasse III anti-arrhythmica, omdat dit hun toxische effecten kan versterken.

Er zijn geen klinische studies afgerond om de combinatie van levobupivacaïne en adrenaline te beoordelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Levobupivacaïne oplossingen zijn gecontraïndiceerd voor gebruik bij paracervicale blokkade in de obstetrie. Ervaring heeft uitgewezen dat het gebruik van bupivacaïne bij paracervicale blokkade kan leiden tot bradycardie bij de foetus (zie sectie 4.3).

De 7.5 mg/ml oplossing is gecontraïndiceerd voor gebruik in de verloskunde vanwege een verhoogd risico op cardiotoxische gebeurtenissen, op basis van ervaring met bupivacaïne (zie sectie 4.3).

Voor levobupivacaïne zijn er geen klinische data beschikbaar over blootstelling in het eerste trimester van de zwangerschap. Dierexperimenten duiden niet op teratogene effecten, maar lieten een embryo-foetale toxiciteit zien bij systemische blootstelling aan hoeveelheden die in het zelfde bereik liggen als die welke verkregen worden tijdens klinisch gebruik (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Levobupivacaïne moet daarom niet tijdens de vroege zwangerschap toegediend worden, tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of levobupivacaïne of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Net als voor bupivacaïne is het waarschijnlijk dat levobupivacaïne matig uitgescheiden worden in de moedermelk.

Het is dus mogelijk om borstvoeding te geven na regionale anesthesie.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over levobupivacaïne om het effect op vruchtbaarheid te beoordelen.

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

Levobupivacaïne kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij geen auto mogen besturen of machines mogen bedienen tot alle effecten van de anesthesie en de directe effecten van de chirurgische ingreep voorbij zijn.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen voor levobupivacaïne komen overeen met bijwerkingen die bekend zijn voor deze klasse geneesmiddelen. De meest gemelde bijwerkingen zijn hypotensie, misselijkheid, anemie, braken, duizeligheid, hoofdpijn, koorts, pijn als gevolg van de operatie/bevalling, rugpijn en foetale onrust bij obstetrische ingrepen (zie tabel hieronder).

Bijwerkingen die spontaan werden gemeld of die werden gezien tijdens klinisch onderzoek zijn weergegeven in onderstaande tabel. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt onder de volgende frequenties:

zeer vaak ($\geq 1/10$),

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie

Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend Niet bekend	allergische reacties (in ernstige gevallen anafylactische shock) hypersensitiviteit
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Vaak Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	duizeligheid hoofdpijn toevallen/stuipen verlies van bewustzijn slaperigheid syncope paresthesie paraplegie paralyse ¹
Oogaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	onscherp zicht Ptosis ² Miosis ² Enophthalmos ²
Hartaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	atrioventriculaire blokkade hartstilstand ventriculaire tachyritmie tachycardie bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak Niet bekend	Hypotensie Overmatig blozen ²
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Respiratoir arrest laryngeaal oedeem apneu niezen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak vaak Niet bekend Niet bekend	misselijkheid braken verminderde gevoeligheid van de mond verlies van controle over de kringpijs ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Angioedeem Urticaria Pruritus Overmatig zweten Anhydrose ² Erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak Niet bekend Niet bekend	rugpijn spiertrillingen spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	disfunctioneren van de blaas ¹
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Vaak	Foetale onrust
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Priapisme ¹
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	koorts
Onderzoeken	Niet bekend Niet bekend	verminderde cardiale output veranderingen op het ECG

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	pijn als gevolg van de operatie/bevalling
---	------	---

¹Dit kan een verschijnsel of symptoom van het cauda equina syndroom zijn (zie aanvullende tekst van rubriek 4.8 hieronder)

²Dit kan een verschijnsel of symptoom van het voorbijgaand Horner's syndroom zijn (zie aanvullende tekst van rubriek 4.8 hieronder)

Bijwerkingen op lokale anesthetica van het amidetype zijn zeldzaam, maar kunnen voorkomen als gevolg van overdosering of onbedoelde intravasculaire injectie en kunnen ernstig zijn.

Gevoeligheid voor meerdere geneesmiddelen van het amidetype is gemeld binnen deze groep lokale anesthetica (zie rubriek 4.3).

Onbedoelde intrathecale injectie van lokale anesthetica kan leiden tot zeer hoge spinale anesthesie.

Cardiovasculaire effecten zijn gerelateerd aan onderdrukking van het geleidingssysteem van het hart en een afname van de prikkelbaarheid en de contractiliteit van het myocard. Gewoonlijk worden deze voorafgegaan door ernstige toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, dat wil zeggen convulsies, maar in zeldzame gevallen kan een hartstilstand voorkomen zonder voorafgaande zenuwstelseffecten.

Neurologische aantasting is zeldzaam, maar een duidelijk herkenbare consequentie van regionale en in het bijzonder epidurale en spinale anesthesie. Het kan worden veroorzaakt door direct letsel van het ruggenmerg of spinale zenuwen, arteria spinalis anterior syndroom, injectie van een irriterend middel of een injectie van een niet-steriele oplossing. In zeldzame gevallen zijn deze gevolgen blijvend.

Meldingen van langdurige zwakte of sensorische stoornis, waarvan enkele blijvend geweest kunnen zijn, zijn in verband gebracht met gebruik van levobupivacaïne. Het is moeilijk vast te stellen of de lange-termijn effecten het gevolg waren van de toxiciteit van de medicatie of van niet herkend trauma gedurende de operatieve ingreep of andere mechanische factoren, zoals aanbrengen van of manipuleren met een katheter.

Meldingen van cauda equina syndroom of tekenen en symptomen van mogelijk letsel aan de basis van het ruggenmerg of van de spinale zenuwwortels (waaronder paresthesie, zwakte of verlamming van de onderste extremiteiten, verlies van controle over de darmen en/of blaas en priapisme) zijn in verband gebracht met levobupivacaïne toediening. Deze gebeurtenissen waren ernstiger en verdwenen in sommige gevallen niet, wanneer levobupivacaïne langer dan 24 uur werd toegediend (zie rubriek 4.4).

Er kan echter niet bepaald worden of deze gebeurtenissen te wijten zijn aan een effect van levobupivacaïne, mechanisch trauma aan het ruggenmerg of de spinale zenuwwortels, of de ophoping van bloed aan de basis van de wervelkolom.

Er zijn ook meldingen van voorbijgaand Horner's syndroom (ptosis, miosis, enophthalmus, unilateraal zweten en/of overmatig blozen) in verband gebracht met het gebruik van regionale anesthetica, waaronder levobupivacaïne. Dit verdwijnt bij staken van de behandeling.

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

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een accidentele intravasculaire injectie van lokale anesthetica kan onmiddellijke toxische reacties veroorzaken. In geval van overdosering kunnen piek plasmaconcentraties tot 2 uur na toediening bereikt worden, afhankelijk van de plaats van injectie, en daarom kunnen de tekenen van toxiciteit vertraagd zijn. De werkingsduur van het middel kan verlengd zijn.

Systemische bijwerkingen die worden gerapporteerd met langwerkende lokale anesthetica, volgend op overdosering of onbedoelde intravasculaire injectie, betreffen zowel het centrale zenuwstelsel als het cardiovasculair systeem.

Effecten op het centrale zenuwstelsel

Convulsies moeten onmiddellijk worden behandeld met intraveneus thiopental of diazepam, getitreerd naar behoefte. Thiopental en diazepam onderdrukken ook de functies van het centrale zenuwstelsel, de ademhalings- en de hartfuncties. Vandaar dat hun gebruik kan resulteren in apneu. Neuromusculaire blokkers mogen alleen worden gebruikt indien de arts er zeker van is een open luchtweg te onderhouden en om kan gaan met een volledig verlamde patiënt.

Indien convulsies niet direct behandeld worden, kunnen zij, met de daaropvolgende hypoxie en hypercarbie plus myocardiale depressie van de effecten van het lokale anestheticum op het hart, resulteren in hartritmestormen, ventrikelfibrilleren of hartstilstand.

Cardiovasculaire gevolgen

Hypotensie kan voorkomen of verminderd worden middels voorbehandeling met een vloeistoflading en/of het gebruik van vasopressoren. Indien hypotensie optreedt, dient dit behandeld te worden met intraveneuze kristalloïden of colloïden en/of oplopende doseringen van een vasopressor zoals efedrine 5-10 mg. Elke gelijktijdige oorzaak van hypotensie dient snel behandeld te worden.

Indien ernstige bradycardie optreedt, zal behandeling met 0,3-1,0 mg atropine de hartslag normaliter naar acceptabele hoogte terugbrengen.

Hartaritmieën dienen te worden behandeld zoals vereist en ventrikelfibrilleren dient te worden behandeld middels defibrillatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: locale anesthetica, amide
ATC Code N01B B10

Levobupivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum en analgeticum. Het blokkeert de zenuwgeleiding in sensorische en motorische zenuwen grotendeels door interactie met de voltagegevoelige natriumkanalen op het celmembraan, maar ook de kalium- en calciumkanalen worden geblokkeerd. Daarnaast beïnvloedt levobupivacaïne de impulstransmissie en -geleiding in andere weefsels waar effecten op het cardiovasculaire en centrale zenuwstelsel van groot belang zijn voor het optreden van klinische bijwerkingen.

De sterkte van de levobupivacaïne wordt weergegeven als base, terwijl in het bupivacaïne racemaat de sterkte wordt weergegeven als hydrochloride zout. Dit leidt tot ongeveer 13% meer

actieve substantie in levobupivacaïne oplossingen dan in bupivacaïne. In klinische studies met dezelfde nominale concentraties liet levobupivacaïne dezelfde klinische werking zien als bupivacaïne.

In een klinisch-farmacologische studie, waarin gebruik werd gemaakt van het ulnaire zenuwblokkade-model, was levobupivacaïne equipotent aan bupivacaïne.

Er is met betrekking tot de veiligheid beperkte ervaring met behandeling met levobupivacaïne gedurende een periode langer dan 24 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In onderzoeken bij de mens is de verdelingskinetiek van levobupivacaïne na intraveneuze toediening in principe gelijk aan die van bupivacaïne.

De plasmaconcentratie van levobupivacaïne na therapeutische toediening hangt af van de dosering en de manier van toediening, omdat absorptie vanaf de plaats van toediening beïnvloed wordt door de vascularisatie van het weefsel. Ervaring uit klinische studies laat zien dat een sensorische blokkade, adequaat voor chirurgie, optreedt binnen 10-15 minuten na epidurale toediening met een tijd tot regressie van 6-9 uur.

In een klinisch-farmacologisch onderzoek waarbij 40 mg levobupivacaïne intraveneus werd gegeven, bleek de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 80 ± 22 minuten, de $C_{\max}$ $1,4 \pm 0,2$ µg/ml en de AUC 70 ± 27 µg.min/ml te zijn.

De gemiddelde $C_{\max}$ en AUC_(0-24u) van levobupivacaïne waren ongeveer dosis-proportioneel na epidurale toediening van 75 mg (0,5%) en 112,5 mg (0,75%) en na doses van 1 mg/kg (0,25%) en 2 mg/kg (0,5%) gebruikt voor een brachiale plexusblokkade. Na epidurale toediening van 112,5 mg (0,75%) waren de gemiddelde $C_{\max}$ - en AUC-waarden respectievelijk 0,58 µg/ml en 3,56 µg.u/ml.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van levobupivacaïne bij de mens werd in vitro bepaald en bleek groter dan 97% bij concentraties tussen 0,1 en 1,0 µg/ml.

Het distributievolume na intraveneuze toediening was 67 liter.

Biotransformatie

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar betreffende patiënten met leverfunctiestoornissen (zie sectie 4.4).

Levobupivacaïne wordt uitgebreid gemetaboliseerd waarbij geen onveranderde levobupivacaïne gedetecteerd wordt in urine of faeces. 3-Hydroxylevobupivacaïne, een belangrijke metaboliet van levobupivacaïne, wordt uitgescheiden in de urine in de vorm van glucuronzuur en sulfaat-esterconjugaten. *In vitro* studies hebben aangetoond dat de CYP3A4-isovorm en de CYP1A2-isovorm betrokken zijn bij de metabolisering van levobupivacaïne tot respectievelijk desbutyl-levobupivacaïne en 3-hydroxylevobupivacaïne. Deze onderzoeken gaven aan dat het metabolisme van levobupivacaïne en bupivacaïne vergelijkbaar is.

Er is geen aanwijzing voor *in vivo* racemisering van levobupivacaïne.

Eliminatie

Er zijn geen data beschikbaar betreffende patiënten met een nierfunctiestoornis. Levobupivacaïne wordt uitgebreid gemetaboliseerd en onveranderde levobupivacaïne wordt niet uitgescheiden in de urine.

De gemiddelde totale plasmaklaring en uiterste halfwaardetijd van levobupivacaïne na intraveneuze infusie waren respectievelijk 39 liter/uur en 1,3 uur.

Na intraveneuze toediening wordt levobupivacaïne kwantitatief teruggevonden met een gemiddeld totaal van ongeveer 95% in 48 uur, waarvan 71% in de urine en 24% in de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens een embryo-foetale toxiciteitsstudie bij ratten werd een verhoogde incidentie van verwijde renale pelvis, verwijde ureters, verwijding van de olfactorische ventrikel en extrathoracolumbaire ribben waargenomen, bij niveaus van systemische blootstelling in hetzelfde bereik als bij klinisch gebruik wordt gehaald. Er waren geen aan de behandeling gerelateerde afwijkingen.

Levobupivacaïne was niet genotoxisch in een standaard set tests op mutageniciteit en clastogeniciteit. Er zijn geen carcinogeniciteitstests uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH instelling)
Zoutzuur (voor pH instelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Levobupivacaïne kan neerslaan indien verdund met alkalische oplossingen en mag niet worden verdund of toegediend in combinatie met natriumbicarbonaatinjecties.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na opening: product dient onmiddellijk na openen gebruikt te worden.

Houdbaarheid na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond voor Levobupivacaïne Fresenius Kabi verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) tot een eindconcentratie van 0,625 mg/ml en 1,25 mg/ml, respectievelijk gedurende 30 dagen bij of 2-8°C of 20°C–25°C.

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond voor Levobupivacaïne Fresenius Kabi verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) tot een eindconcentratie van 0,625 mg/ml en 1,25 mg/ml, respectievelijk:

- Met 8.4 µg/ml clonidinehydrochloride, 50 µg/ml morfinesulfaat en 2-4 µg/ml fentanylcitraat gedurende 30 dagen bij of 2-8°C of 20°C–25°C .
- Met sufentanil toegevoegd in de concentratie van 0.4 µg/ml gedurende 30 dagen bij 2-8 °C of 7 dagen bij 20 °C-25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product meteen gebruikt te worden. Indien het product niet meteen gebruikt wordt, zijn de opslagtijden en –condities na opening vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zal normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml polypropyleen ampullen in steriele blisterverpakking.

Het wordt geleverd in verpakkingen met 5, 10 of 20 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Uitsluitend voor eenmalig epiduraal gebruik.

Gooi niet gebruikte oplossing weg.

Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is.

De oplossing/verdunning dien voor gebruik gecontroleerd te worden. Alleen helder oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen gebruikt worden.

Een steriele blisterverpakking dient gekozen te worden wanneer de buitenkant van de ampul steriel moet zijn. De buitenkant van de ampul is niet meer steriel wanneer de blister beschadigd is.

Verdunningen van levobupivacaïne standaardoplossingen moeten gemaakt worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie met behulp van aseptische technieken. Clonide 8,4 µg /ml, morfine 0,05 mg/ml en fentanyl 2-4µg /ml en sufentanyl 0.4 µg /ml kunnen worden gecombineerd met levobupivacaïne in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Voor de houdbaarheid van het verdunde product zie rubriek 6.3.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE460346

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/07/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2018