

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Chirocaine 2,5 mg/ml oplossing voor injectie / concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 2,5 mg levobupivacaine in de vorm van levobupivacainehydrochloride. Elke ampul bevat 25 mg in 10 ml.

Hulpstoffen met bekend effect: 3,5 mg/ml natrium per ampul.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Anaesthesie voor chirurgische ingrepen

- Grote, bijvoorbeeld epiduraal (inclusief voor sectio caesarea), intrathecaal, perifere zenuwblokkade.
- Kleine, bijvoorbeeld lokale infiltratie, peribulbaire blokkade bij oogheelkundige chirurgie.

Pijnbestrijding

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

Pediatrische patiënten

Analgesie (ilioinguinale / iliohypogastrische blokkade).

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij pediatriese patiënten jonger dan 6 maanden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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 beperkte ervaring met betrekking tot de veiligheid bij behandeling met levobupivacaine gedurende een periode langer dan 24 uur. Om het risico van ernstige neurologische complicaties tot een minimum te beperken, moeten de patiënt en de duur van toediening van levobupivacaine

nauwlettend worden opgevolgd (zie rubriek 4.4).

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.

Maximale dosering

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 maximale aanbevolen, enkelvoudige dosering is 150 mg. Indien een aanhoudende motorische en sensorische blokkade noodzakelijk is gedurende een langere periode, kunnen aanvullende doseringen nodig zijn. De maximale aanbevolen 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 patiënten

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

De maximale dosis moet worden aangepast aan de grootte, het gewicht en de fysieke toestand van de patiënt/het kind.

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

Speciale populaties

Verzwakte, oudere of acut zieke patiënten dienen een gereduceerde dosering levobupivacaine te krijgen, overeenkomend hun fysieke status.

Bij de bestrijding 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 rubrieken 4.4 en 5.2).

Doseringstabel

	Concentratie (mg/ml)¹	Dosering	Motorische blokkade
Chirurgische Anesthesie Epidurale (langzame) bolus ² voor chirurgie -Volwassenen	5,0-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	Matig tot volledig
Epidurale langzame injectie ³ 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 (max. 2,5-150 mg)	Matig tot volledig
Ilioinguinale / Iliohypogastrische blokkade bij kinderen <12 jaar ⁴	2,5 5,0	0,5 ml/kg/kant (1,25 mg/kg/kant) 0,25 ml/kg/kant (1,25 mg/kg/kant)	. N.v.t
Oogheekunde (peribulbaire blokkade) Lokale infiltratie -Volwassenen	7,5 2,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg) 1-60 ml (max. 2,5-150 mg)	Matig tot volledig N.v.t.
Pijnbestrijding ⁵ Analgesie bij weeën (epidurale bolus ⁶)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Minimaal tot matig
Analgesie bij weeën (epidurale infusie)	1,25 ⁷	4-10 ml/u (5-12,5 mg/u)	Minimaal tot matig
Postoperatieve pijn	1,25 ⁷ 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 Levobupivacaine 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 Er zijn geen gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden.

⁵ In gevallen waarbij levobupivacaine wordt gecombineerd met andere middelen, zoals opioïden bij pijnstilling, dient de dosering levobupivacaine verminderd te worden en heeft het gebruik van een lagere concentratie (bijvoorbeeld 1,25 mg/ml) de voorkeur.

⁶ Het minimaal aanbevolen interval tussen twee opeenvolgende injecties is 15 minuten.

⁷ Voor informatie over verdunningen, 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.

Levobupivacaine-oplossingen zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, lokale anesthetica van het amidetype of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.8).

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle vormen van lokale en regionale anesthesie met levobupivacaine 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.

Levobupivacaine kan acute allergische reacties, cardiovasculaire effecten en neurologische schade veroorzaken (zie rubriek 4.8).

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

Er zijn postmarketing meldingen van chondrolyse bij patiënten die postoperatief intra-articulaire continue infusie van lokale anesthetica kregen. De meeste meldingen van chondrolyse betroffen het schoudergewricht. Omdat er meerdere bijdragende factoren zijn en omwille van tegenstrijdigheden in de wetenschappelijke literatuur over het werkingsmechanisme, werd een oorzakelijk verband niet aangetoond. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor levobupivacaine.

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. Een klinisch oordeel moet aangewend worden als epidurale of intrathecale anesthesie in deze patiënten overwogen wordt.

Epidurale anesthesie

Tijdens het epiduraal toedienen van levobupivacaine 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. Er zijn gevallen gemeld van ernstige bradycardie, hypotensie en respiratoire insufficiëntie met hartstilstand (soms fataal) in combinatie met lokale anesthetica, inclusief levobupivacaine.

Wanneer een grote dosis geïnjecteerd moet worden, bijvoorbeeld bij epidurale blokkade, wordt een test dosis van 3-5 ml lidocaine met adrenaline aangeraden. Accidentele intravasculaire injectie kan herkend worden aan een tijdelijke verhoging van de hartslag en onvoorziene intrathecale injectie aan tekenen van een spinaal blok.

Aspiraties van de katheter uitgevoerd met behulp van een spuit dienen te gebeuren voor en tijdens elke supplementaire injectie in ononderbroken (intermitterende) kathetertechnieken. Een intravasculaire injectie is mogelijk zelfs als het opzuigen van bloed negatief was. Tijdens de toediening van epidurale anesthesie is het aanbevolen om eerst 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 rubriek 4.9).

Epidurale analgesie

Er zijn postmarketing meldingen van cauda equina syndroom en voorvallen die duiden op neurotoxiciteit (zie rubriek 4.8) die temporeel verband houden met het gebruik van levobupivacaine gedurende 24 uur of langer voor epidurale analgesie. Deze voorvallen waren ernstiger en leidden in sommige gevallen tot blijvende sequelae wanneer levobupivacaine gedurende langer dan 24 uur werd toegediend. Daarom moet infusie van levobupivacaine gedurende een periode langer dan 24 uur zorgvuldig worden overwogen en kan die alleen worden gebruikt wanneer het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Het is essentieel dat aspiratie van bloed of cerebrospinaal vocht (indien van toepassing) plaatsvindt voordat een lokaal anestheticum wordt geïnjecteerd, zowel vóór de oorspronkelijke dosis als bij alle daaropvolgende doses, om intravasculaire of intrathecale injectie te voorkomen. Negatieve aspiratie kan echter niet garanderen dat intravasculaire of intrathecale injectie niet plaatsvindt. Levobupivacaine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die andere lokale anesthetica krijgen of middelen die structureel verwant zijn met lokale anesthetica van het amidetype, omdat de toxische effecten van deze geneesmiddelen additief zijn.

Grote regionale neurale blokkade

De patiënt dient I.V. vloeistoffen te hebben lopen via een blijvende katheter om een functioneel intraveneuze toegangsweg te garanderen. De laagste dosis van een lokaal 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 lokale anesthetica geïnjecteerd in hoofd- en nekgebied,, 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 lokale 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 lokale 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.

Speciale populaties

Verzwakte, oudere of acuut zieke patiënten: Levobupivacaine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in verzwakte, oudere of acuut zieke patiënten (zie rubriek 4.2)

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

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg/ml natrium in de oplossing in de zak of ampul. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

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 levobupivacaine. Hoewel hiernaar geen klinische studies zijn uitgevoerd, kan het metabolisme van levobupivacaine mogelijk aangetast worden door CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, en CYP1A2-remmers zoals methylxanthines.

Levobupivacaine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die anti-arrhythmica met lokale anesthesische 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 levobupivacaine en adrenaline te beoordelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Voor levobupivacaine 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 deze verkregen tijdens klinisch gebruik (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Levobupivacaine moet daarom niet tijdens de vroege zwangerschap toegediend worden, tenzij duidelijk noodzakelijk.

Desondanks is op dit moment de ervaring met het gebruik van bupivacaine in de verloskunde (aan het einde van de zwangerschap of bij de bevalling) uitgebreid en laat geen toxisch effect op de foetus zien.

Borstvoeding

Het is niet bekend of levobupivacaine of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Net zoals bij bupivacaine wordt levobupivacaine waarschijnlijk in geringe mate doorgegeven in de moedermelk. Daarom is borstvoeding mogelijk na lokale anesthesie.

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

Levobupivacaine kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. 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 levobupivacaine 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, 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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	duizeligheid hoofdpijn stuipen verlies van bewustzijn slaperigheid syncope paresthesie paraplegie paralyse ¹
Oogaandoeningen	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend	onscherp zicht ptosis ² miose ² enoftalmie 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 flushing ²
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend	respiratoir arrest laryngeaal oedeem apneu niezen
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak vaak niet bekend niet bekend	misselijkheid braken verminderde gevoeligheid van de mond verlies van controle over de kringspier ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend	angio-oedeem urticaria pruritus overmatig zweten anhidrose 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

¹ Dit kan een teken of symptoom zijn van het cauda equina syndroom (zie bijkomende tekst van rubriek 4.8 hieronder).

² Dit kan een teken of symptoom zijn van voorbijgaand Horner Syndroom (zie bijkomende 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.

Kruisgevoeligheid 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.

Er zijn gevallen van langdurige zwakte of zintuiglijke stoornissen gemeld in combinatie met een levobupivacaine-behandeling, waarvan sommige mogelijk blijvend zijn. Het is moeilijk vast te stellen of deze langdurige effecten het resultaat waren van geneesmiddeltoxiciteit of onherkend trauma tijdens een operatie of andere mechanische factoren, zoals het inbrengen en hanteren van een katheter.

Er zijn gevallen gemeld van cauda equina syndroom of tekenen en symptomen van mogelijke aantasting van de basis van het ruggenmerg of de zenuwwortels van het ruggenmerg (inclusief paresthesie, zwakte of paralyse van de onderste ledematen, verlies van darmcontrole en/of blaascontrole en priapisme) verbonden met de toediening van levobupivacaine. Deze voorvallen waren ernstiger en verdwenen in sommige gevallen niet meer wanneer levobupivacaine gedurende langer dan 24 uur werd toegediend (zie rubriek 4.4). Het is echter onmogelijk vast te stellen of deze gebeurtenissen veroorzaakt worden door een effect van levobupivacaine, door een mechanisch trauma van het ruggenmerg of de zenuwwortels van het ruggenmerg, of door een bloedophoping aan de basis van de wervelkolom.

Er zijn ook gevallen gemeld van voorbijgaand hornersyndroom (ptosis, miose, enoftalmie, eenzijdig zweten en/of flushing) in combinatie met het gebruik van regionale anesthetica, inclusief levobupivacaine. Deze bijwerking verdwijnt na stopzetting 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 het nationale meldsysteem:

België

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

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

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 intraveneuze toediening van 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 kunnen 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 myocardiële depressie van de effecten van het lokale anestheticum op het hart, resulteren in hartritme stoornissen, 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

Pharmacotherapeutische groep: locale anesthetica, amide
ATC Code: N01B B10

Levobupivacaine 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 levobupivacaine 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 levobupivacaine wordt weergegeven als base, terwijl in het bupivacaine racemaat de sterkte wordt weergegeven als hydrochloride zout. Dit leidt tot ongeveer 13% meer actieve substantie in levobupivacaine oplossingen dan in bupivacaine. In klinische studies met dezelfde nominale concentraties liet levobupivacaine dezelfde klinische werking zien als bupivacaine.

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

Er is beperkte ervaring met betrekking tot de veiligheid van een behandeling met levobupivacaine gedurende periodes langer dan 24 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De plasmaconcentratie van levobupivacaine 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.

Distributie

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

De plasma-eiwitbinding van levobupivacaine 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

Levobupivacaine wordt uitgebreid gemetaboliseerd waarbij geen onveranderde levobupivacaine gedetecteerd wordt in urine of faeces. 3-Hydroxylevobupivacaine, een belangrijke metaboliet van levobupivacaine, wordt uitgescheiden in de urine in de vorm van glucuronzuur- en sulfaateterconjugaten. *In vitro* studies hebben aangetoond dat de CYP3A4-isovorm en de CYP1A2-isovorm betrokken zijn bij de metabolisering van levobupivacaine tot respectievelijk desbutyl-levobupivacaine en 3-hydroxylevobupivacaine. Deze onderzoeken gaven aan dat het metabolisme van levobupivacaine en bupivacaine vergelijkbaar is.

Er is geen bewijs voor *in vivo* racemisering van levobupivacaine.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening wordt levobupivacaine kwantitatief teruggevonden met een gemiddeld totaal van ongeveer 95% in 48 uur, waarvan 71% in de urine en 24% in de faeces. De gemiddelde totale plasmaklaring en uiterste halfwaardetijd van levobupivacaine na intraveneuze infusie waren respectievelijk 39 liter/uur en 1,3 uur.

In een klinisch-farmacologisch onderzoek waarbij 40 mg levobupivacaine 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.

Lineariteit

De gemiddelde C_{max} en $AUC_{(0-24u)}$ van levobupivacaine waren ongeveer dosis-proportioneel na epidurale toediening van 75 mg (0,5%) en 112,5 mg (0,75%) en na dossisen 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 0,81 µg/ml en 4,93 µg•u/ml.

Lever- en nierfunctiestoornissen

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende patiënten met nierfunctiestoornissen. Levobupivacaine wordt uitgebreid gemetaboliseerd en onveranderde levobupivacaine wordt niet uitgescheiden in de urine.

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 het olfactorische ventrikel en extrathoracolumbaire ribben waargenomen, bij niveaus van systemische blootstelling in hetzelfde bereik als bij klinisch gebruik. Er waren geen aan de behandeling gerelateerde afwijkingen.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide
Waterstofchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Levobupivacaine 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 genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid wanneer verpakt voor de verkoop: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening: het product dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning met natriumchlorideoplossing 0,9%: Na verdunning bedraagt de duur van de chemische en fysische stabiliteit 7 dagen bij 20-22°C. In combinatie met clonidine, morfine of fentanyl bedraagt de duur van de chemische en fysische stabiliteit na verdunning 40 uur bij 20-22°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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Polypropyleen ampullen: voor polypropyleen ampullen zijn geen speciale bewaarcondities nodig.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Chirocaine is leverbaar in twee vormen:

10 ml polypropyleen ampul, verpakt per 5, 10 & 20

10 ml polypropyleen ampul, in steriele blisterverpakkingen, verpakt per 5, 10 & 20

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventuele resterende, ongebruikte oplossing wegwerpen.

De oplossing / verduunning dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes dienen gebruikt te worden.

Kies een steriele blisterverpakking als een steriel ampuloppervlak vereist is. Ampul oppervlak is niet steriel als de blisterverpakking is doorgeprikt.

Verduunningen van levobupivacaine standaardoplossingen dienen gemaakt te worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie gebruikmakend van aseptische technieken.

Clonide 8,4 µg/ml, morfine 0,05 mg/ml en fentanyl 4 µg/ml kunnen worden gecombineerd met levobupivacaine in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

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

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

AbbVie SA
Avenue Einstein 14
1300 Wavre
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE207392

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 1999
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 19 November 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2020
Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2020

Versie 20