

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Chirocaine 1,25 mg/ml, oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levobupivacainehydrochloride overeenkomend met 1,25 mg/ml levobupivacaine.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

*Pijnbestrijding*

Continue epidurale infusie, voor de behandeling van postoperatieve pijn en voor pijnstilling tijdens weeën.

#### 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.

Chirocaine oplossing voor infusie is uitsluitend voor epidurale toediening. Het dient niet gebruikt te worden voor intraveneuze toediening.

Type blokkade	Concentratie mg/ml	Infusiesnelheid per uur	
		ml	mg
<i>Continu infuus:</i> postoperatieve pijnbehandeling	1,25	10 – 15	12,5 - 18,75
Lumbaal epiduraal (analgesie bij weeën)	1,25	4 - 10	5 – 12,5

Zorgvuldige aspiratie voor de infusie wordt geadviseerd om intravasculaire injectie te voorkomen. Indien zich toxische symptomen voordoen, dient de injectie onmiddellijk te worden gestopt.

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).

#### Maximale dosering

De maximale dosering moet worden vastgesteld aan de hand van de grootte en fysieke status van de patiënt. 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. Echter de geaccumuleerde dosis over een periode van 24 uur mag de 400 mg niet overschrijden. Voor analgesie bij weeën via epidurale infusie geldt dat de dosering de 12,5 mg/uur niet dient te overschrijden.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van levobupivacaine voor de behandeling van pijnbestrijding bij kinderen zijn niet vastgesteld.

#### Speciale populaties

Verzwakte, oudere of acuut zieke patiënten dienen gereduceerde doses levobupivacaine te krijgen, overeenkomend hun fysieke status.

Bij de bestrijding van postoperatieve pijn dient rekening te worden gehouden met de dosering die gedurende chirurgie werd gegeven.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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 obstetrie (zie rubriek 4.6).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Alle vormen van locale 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.).

Er zijn postmarketing meldingen van chondrolyse bij patiënten die postoperatief intra-articulair

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 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 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 testdosis van 3-5 ml lidocaine met adrenaline aangeraden.

Accidentele intravasculaire injectie kan dan herkend worden aan een tijdelijke verhoging van de hartslag en onvoorziene intrathecale injectie aan tekenen van 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, reanimatie-apparatuur 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 sequelen 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.

## 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 gemetaboliseerd, dient het met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een leverziekte of met een verminderde bloeddorstrooming van de lever, bijv. alcoholisten of patiënten die lijden aan 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 beïnvloed 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 activiteit gebruiken, zoals mexilitine, of klasse III anti-arrhythmica omdat hun toxische effecten additief kunnen zijn.

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 (zie rubriek 4.3).

Ervaring wijst uit dat bij gebruik van bupivacaine voor paracervicale blokkade bradycardie bij de foetus kan voorkomen (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 die welke verkregen worden 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 klinische 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 onmiddellijke effecten van de chirurgie 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 niet bekend	duizeligheid hoofdpijn stuipen verlies van bewustzijn slaperigheid syncope paresthesie paraplegie paralyse <sup>1</sup>
Oogaandoeningen	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend	onscherp zicht ptosis <sup>2</sup> miose <sup>2</sup> enofthalmie <sup>2</sup>
Hartaandoeningen	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend	atrioventriculaire blokkade hartstilstand ventriculaire tachyarritmie tachycardie bradycardie
Bloedvataandoeningen	zeer vaak niet bekend	hypotensie flushing <sup>2</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkassen 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 kringspier <sup>1</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	niet bekend	angio-oedeem

	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend	urticaria pruritus overmatig zweten anhidrose <sup>2</sup> erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	vaak niet bekend niet bekend	rugpijn spiertrillingen spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	niet bekend	disfunctioneren van de blaas <sup>1</sup>
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	vaak	foetale onrust
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	priapisme <sup>1</sup>
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

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

<sup>2</sup> 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 zenuwortels 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 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 Horner Syndroom (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](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto: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](mailto: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](mailto: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 anaesthetica 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 volgend op overdosering of onbedoelde intravasculaire injectie, gerapporteerd voor lang werkende lokaal anaesthetica betreffen zowel centrale zenuwstelsel als cardiovasculaire effecten.

#### 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 hartfunctie. Vandaar dat hun gebruik kan resulteren in apnoe. 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 myocardiale depressie van de effecten van het lokale anaestheticum op het hart, resulteren in hartritmestoornissen, 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 deze behandeld te worden met intraveneuze kristalloïden of colloïden en/of oplopende doseringen van een vasopressor zoals efedrine 5-10 mg. Elke gelijktijdig bestaande oorzaak van hypotensie dient snel behandeld te worden.

Indien ernstige bradycardie optreedt, zal behandeling met 0,3-1,0 mg atropine de hartfrequentie normaliter tot een acceptabel niveau herstellen.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Lokale anesthetica, amide  
ATC Code: N01BB10

Levobupivacaine is een langwerkend lokaal anaestheticum 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 de levobupivacaine-injectie 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.

### 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 onveranderd levobupivacaine gedetecteerd wordt in urine of faeces. 3-hydroxylevobupivacaine, een belangrijke metaboliet van levobupivacaine, wordt uitgescheiden in de urine als een conjugaat van glucuronzuur en sulfaateter. *In vitro* studies tonen aan dat CYP3A4 isoform en CYP1A2 isoform het metabolisme van levobupivacaine tot respectievelijk desbutyl-levobupivacaine en 3-hydroxylevobupivacaine tot stand brengen. Deze studies indiceren dat het metabolisme van levobupivacaine en bupivacaine vergelijkbaar zijn.

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, was de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer  $80 \pm 22$  minuten, de  $C_{\max}$   $1,4 \pm 0,2$  µg/ml en de AUC  $70 \pm 27$  µg•min/ml te zijn.

### Lineariteit

De gemiddelde  $C_{\max}$  en  $AUC_{(0-24h)}$  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 6.3.

### **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%:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor levobupivacaine 1,25 mg/ml met respectievelijk 8,3-8,4 µg/ml clonidine, 50 µg/ml morfine en 2 µg/ml fentanyl, bewaard gedurende 30 dagen bij 2-8°C of 20-22°C. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor levobupivacaine 1,25 mg/ml met sufentanyl toegevoegd in de concentratie van 0,4 µg/ml en bewaard gedurende 30 dagen bij 2-8°C of 7 dagen 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 en dient het product normaal gesproken niet langer dan 24 uur te worden bewaard bij 2 tot 8°C, tenzij de voorverdunding gemaakt is onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Dit geneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

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 presentaties:

- 100 ml oplossing in een 100 ml flexibele polyester zak met een aluminium folie omverpakking.
- 200 ml oplossing in een 250 ml flexibele polyester zak met een aluminium folie omverpakking.

Elke polyester zak bevat een PVC mengpoort en een PVC toedieningspoort.

Verpakkingsgroottes:	5 zakken van de 100 ml oplossing.
	5 zakken van de 200 ml oplossing.
	24 zakken van de 100 ml oplossing.
	12 zakken van de 200 ml oplossing.
	60 zakken van de 100 ml oplossing.
	32 zakken van de 200 ml oplossing.

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 epiduraal gebruik. Niet gebruiken tenzij de oplossing helder en de container onbeschadigd is. Eventuele resterende, ongebruikte oplossing wegwerpen.

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

De Chirocaine 1,25 mg/ml oplossing voor infusie wordt verpakt in een integrale folie omverpakking. In de integrale folie omverpakking bevindt zich een gradiënt bij relatieve vochtigheid tussen die van de hoofdruimte van de zak met de oplossing en de ruimte tussen de zak en de omverpakking. Vanwege dit fenomeen kan een kleine hoeveelheid condensatie of waterdruppeltjes tussen de folie omverpakking en de oppervlakken van de zak worden waargenomen wanneer de folie omverpakking wordt geopend. Dit wordt als normaal beschouwd voor dit product. In overeenstemming met de gebruikersinstructies van het product en van parenterale geneesmiddelen moet de primaire zak worden gecontroleerd op lekken wanneer de omverpakking wordt verwijderd. Als een lek wordt vastgesteld, moet de zak met de oplossing worden weggegooid, omdat de steriliteit van de oplossing kan zijn aangetast.

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- zakken van 100 ml: BE257065
- zakken van 200 ml: BE257074

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 Juni 2003

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

Version 19