

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levobupivacaïne Molteni 0,625 mg/ml, oplossing voor infusie

Levobupivacaïne Molteni 1,25 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levobupivacaïne Molteni 0,625 mg/ml, oplossing voor infusie

1 ml oplossing voor infusie bevat levobupivacaïnehydrochloride in een concentratie die overeenkomt met 0,625 mg levobupivacaïne per ml.

Een zak van 100 ml bevat 62,5 mg levobupivacaïne

Een zak van 200 ml bevat 125 mg levobupivacaïne

Levobupivacaïne Molteni 1,25 mg/ml, oplossing voor infusie

1 ml oplossing voor infusie bevat levobupivacaïnehydrochloride in een concentratie die overeenkomt met 1,25 mg levobupivacaïne per ml.

Een zak van 100 ml bevat 125 mg levobupivacaïne

Een zak van 200 ml bevat 250 mg levobupivacaïne

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml bevat ongeveer 3,5 mg natrium, zodat een zak van 100 ml ongeveer 350 mg natrium bevat

1 ml bevat ongeveer 3,5 mg natrium, zodat een zak van 200 ml ongeveer 700 mg natrium bevat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze, isotone oplossing met een pH tussen de 4,0 en 6,0.

De osmolaliteit van de oplossing ligt tussen de 267 en 310 mosm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Pijnbehandeling

Continue epidurale infusie voor behandeling van postoperatieve pijn en pijnbestrijding tijdens de bevalling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Type blokkade	Concentratie mg/ml	Infusiesnelheid per uur	
		ml	mg
<i>Continue infusie:</i> Behandeling van postoperatieve pijn	0,625 1,25	20-30 10-15	12,5-18,75
Epiduraal lumbaal (pijnbestrijding tijdens de bevalling)	0,625 1,25	8-20 4-10	5-12,5

Er is nog weinig ervaring opgedaan met betrekking tot de veiligheid van levobupivacaïne bij gebruik langer dan 24 uur. Om het risico op ernstige neurologische complicaties tot het minimum te beperken, moeten de patiënt en de duur van toediening van levobupivacaïne goed in het oog worden gehouden (zie rubriek 4.4).

Maximale dosering

De maximale dosering moet worden afgestemd op de lichaamsafmetingen, lichaamssamenstelling en fysieke toestand van de patiënt.

De maximale aanbevolen dosis voor een tijdsbestek van 24 uur is 400 mg.

Voor behandeling van postoperatieve pijn dient de dosis niet hoger te zijn dan 18,75 mg/uur. De totale dosis voor een tijdsbestek van 24 uur mag echter niet hoger zijn dan 400 mg. Voor pijnbestrijding tijdens de bevalling door middel van epidurale infusie mag de dosis niet hoger zijn dan 12,5 mg/uur.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen zijn de veiligheid en werkzaamheid van levobupivacaïne voor behandeling van pijn niet vastgesteld.

Speciale patiëntengroepen

Verzwakte, oudere of acuut zieke patiënten dient een voor hun fysieke toestand geschikte, lagere dosis levobupivacaïne te worden gegeven.

Bij de behandeling van postoperatieve pijn moet rekening worden gehouden met de dosering die tijdens de chirurgische ingreep is gegeven.

Er zijn geen relevante gegevens met betrekking tot patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 and 5.2).

Wijze van toediening

Levobupivacaïne Molteni oplossing voor infusie is uitsluitend voor epiduraal gebruik. Het mag niet worden gebruikt voor intraveneuze toediening.

Het is aan te raden om voorafgaand aan infusie eens zorgvuldig te aspireren om intravasculaire injectie te voorkomen. Als er symptomen van toxiciteit optreden, moet er onmiddellijk met de injectie worden gestopt.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Er moet rekening worden gehouden met algemene contra-indicaties voor regionale anesthesie, ongeacht het lokale anestheticum dat wordt gebruikt.

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

Oplossingen van levobupivacaïne zijn gecontra-indiceerd voor intraveneuze regionale anesthesie (bierblok).

Oplossingen van levobupivacaïne zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypotensie zoals bij een cardiogene of hypovolemische shock.

Oplossingen van levobupivacaïne zijn gecontra-indiceerd voor gebruik bij een paracervicale blokkade in de verloskunde (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle vormen van lokale en regionale anesthesie met levobupivacaïne moeten worden uitgevoerd in goed geoutilleerde voorzieningen en worden toegediend door medewerkers die zijn opgeleid in en ervaring hebben met de vereiste anesthesische technieken en die mogelijk optredende ongewenste bijwerkingen kunnen vaststellen en behandelen.

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

Er zijn post-marketing meldingen van chondrolyse bij patiënten die postoperatief een continu intra-articulair infuus met lokale anesthetica kregen. De meerderheid van de gerapporteerde gevallen van chondrolyse had betrekking op het schoudergewicht. Er is geen oorzakelijk verband aangetoond doordat meerdere factoren hierin bijdragen en door tegenstrijdigheden in de wetenschappelijke literatuur over het werkingsmechanisme. Levobupivacaïne is niet geïndiceerd voor een continu intra-articulair infuus.

Door lokale anesthetica via epidurale toediening aan te brengen in het centrale zenuwstelsel bij patiënten met reeds bestaande aandoeningen van het centrale zenuwstelsel kan de toestand van enkele van deze aandoeningen verergeren. Er moet derhalve een beroep worden gedaan op het klinisch oordeelsvermogen wanneer er bij dergelijke patiënten epidurale of intrathecale anesthesie wordt overwogen.

Epidurale anesthesie

Bij epidurale toediening van levobupivacaïne moeten geconcentreerde oplossingen (0,5-0,75%) worden toegediend in opeenvolgende fracties van 3 tot 5 ml met voldoende tijd tussen deze fracties om toxische verschijnselen van onbedoelde intravasculaire of intrathecale injectie op te merken. Er zijn in verband met lokale anesthetica, inclusief levobupivacaïne, gevallen van ernstige bradycardie, hypotensie en ademhalingsstoornissen met hartstilstand gemeld (enkele van deze gevallen waren fataal). Wanneer er een grote dosis moet worden geïnjecteerd, bijv. bij een epidurale blokkade, is het aan te raden om een proefdosis van 3-5 ml lidocaïne met adrenaline te geven. Een onbedoelde intravasculaire injectie kan dan worden onderkend door een tijdelijke verhoging van de hartslag en een onbedoelde intrathecale injectie door tekenen van spinale anesthesie.

Ook bij de continue (intermitterende) techniek met een katheter moet er voorafgaand aan en tijdens elke aanvullende injectie worden geaspireerd. Een intravasculaire injectie is nog steeds mogelijk ook al is de controle op bloed door middel van aspiratie negatief. Bij toediening van epidurale anesthesie is het aan te raden om eerst een proefdosis toe te dienen en de effecten daarvan te controleren voordat de volledige dosis wordt gegeven.

Bij epidurale anesthesie met welk lokaal anestheticum dan ook, kan hypotensie of bradycardie optreden. Bij alle patiënten moet er een perifere intraveneuze katheter zijn ingebracht. Er moet voor worden gezorgd dat de juiste vloeistoffen, vasoconstrictiva, anesthetica met anticonvulsieve eigenschappen, spierslappers, atropine, reanimatieapparatuur en deskundigheid beschikbaar zijn (zie rubriek 4.9).

Epidurale analgesie

Er zijn postmarketingmeldingen van een tijdelijk caudasyndroom en voorvallen die wijzen op tijdelijke neurotoxiciteit (zie rubriek 4.8) bij gebruik van levobupivacaïne voor epidurale analgesie gedurende 24 uur of langer. Deze voorvallen waren ernstiger, en hebben in sommige gevallen geleid tot permanente restverschijnselen, wanneer levobupivacaïne langer dan 24 uur werd toegediend. Het moet daarom zorgvuldig worden overwogen of infusie van levobupivacaïne langer dan 24 uur moet worden aangehouden en dat moet dan alleen worden gedaan als de voordelen voor de patiënt opwegen tegen de risico's.

Het is van essentieel belang om door middel van aspiratie te controleren op bloed of cerebrospinale vloeistof (indien van toepassing) voordat een lokaal anestheticum wordt geïnjecteerd, zowel voordat de aanvankelijke dosis als voordat een van de daaropvolgende doses wordt toegediend, teneinde een intravasculaire of intrathecale injectie te voorkomen. Een negatieve bevinding bij aspiratie is echter geen garantie tegen een intravasculaire of intrathecale injectie. Levobupivacaïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met andere lokale anesthetica of met middelen met een moleculaire structuur die verwant is aan die van lokale anesthetica van het amidetype omdat de toxische effecten van deze geneesmiddelen additief zijn.

Speciale patiëntengroepen

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

Leverinsufficiëntie: omdat levobupivacaïne in de lever wordt gemetaboliseerd, dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening of een verminderde leverdoorbloeding, bijvoorbeeld bij alcoholisten of patiënten met levercirrose (zie rubriek 5.2).

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 3,5 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,18% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In-vitro-onderzoek wijst erop dat levobupivacaïne wordt gemetaboliseerd door tussenkomst van de isovorm CYP3A4 en de isovorm CYP1A2. Hoewel er geen klinisch onderzoek naar is gedaan, kan de metabolisering van levobupivacaïne worden beïnvloed door remmers van CYP3A4, bijv. methylxanthinen.

Levobupivacaïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met antiaritmische middelen met een lokaal-anesthetische werking, bijv. mexiletine, of met antiaritmische middelen klasse III, omdat de toxische effecten van deze middelen additief kunnen zijn.

Er is geen klinisch onderzoek verricht voor de beoordeling van levobupivacaïne in combinatie met adrenaline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Oplossingen van levobupivacaïne zijn gecontra-indiceerd voor gebruik bij een paracervicale blokkade in de verloskunde. In het verleden is gebleken dat er bij gebruik van bupivacaïne bij een paracervicale blokkade foetale bradycardie kan optreden (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen klinische gegevens over toediening van levobupivacaïne in het eerste trimester van de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op teratogene effecten maar duiden wel op embryo-/foetotoxiciteit bij systemische concentraties in dezelfde orde van grootte als die tot stand

komen bij klinisch gebruik (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Levobupivacaïne dient derhalve niet tijdens de vroege zwangerschap te worden gegeven, tenzij dat duidelijk noodzakelijk is.

Tegelijkertijd is er op grond van uitgebreide klinische ervaring met bupivacaïne voor verloskundige ingrepen (aan het eind van de zwangerschap of in verband met de bevalling) tot op heden geen sprake gebleken van een foetotoxisch effect.

Borstvoeding

Het is niet bekend of levobupivacaïne in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is echter waarschijnlijk dat levobupivacaïne, net als bupivacaïne, nauwelijks in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er kan zodoende na lokale anesthesie borstvoeding worden gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Levobupivacaïne kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze niet achter het stuur moeten plaatsnemen en geen machines moeten bedienen totdat alle effecten van de anesthesie en de onmiddellijke effecten van de chirurgische ingreep zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen voor levobupivacaïne komen overeen met die bekend zijn voor de geneesmiddelen-groep waartoe het middel behoort. De bijwerkingen die het vaakst worden gemeld, zijn hypotensie, misselijkheid, anemie, braken, duizeligheid, hoofdpijn, koorts, pijn vanwege de anesthesieprocedure, rugpijn en foetale nood bij verloskundig gebruik (zie de tabel hieronder).

In de volgende tabel staan spontaan gemelde of in klinisch onderzoek vastgestelde bijwerkingen. De bijwerkingen zijn in elke systeem-/orgaanklasse gerangschikt volgens frequentieaanduidingen die als volgt zijn gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed-lymfestelselaandoeningen en	Zeer vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Allergische reacties (in ernstige gevallen anafylactische shock)
	Niet bekend	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Vaak	Hoofdpijn
	Niet bekend	Convulsie
	Niet bekend	Bewustzijnsverlies
	Niet bekend	Slaperigheid
	Niet bekend	Syncope
	Niet bekend	Paresthesie
	Niet bekend	Paraplegie
	Niet bekend	Paralyse ¹
Oogaandoeningen	Niet bekend	Wazig zien
	Niet bekend	Ptosis ²
	Niet bekend	Pupilvernauwing ²
	Niet bekend	Enofthalmie ²

Hartaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Atrioventriculair blok Hartstilstand Ventriculaire tachyritmie Tachycardie Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak Niet bekend	Hypotensie Rood aanlopen ²
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Ademhalingsstilstand Larynxoedeem Apneu Niezen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Niet bekend	Misselijkheid Braken Orale hypo-esthesie Verlies van sfinctercontrole ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Angio-oedeem Urticaria Pruritus Hyperhidrose Anhidrose ² Erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak Niet bekend Niet bekend	Rugpijn Spiertrekkingen Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Blaasdisfunctie ¹
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Vaak	Foetale nood
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Priapisme ¹
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koorts
Onderzoeken	Niet bekend Niet bekend	Kleiner hartminuutvolume Veranderingen in het electrocardiogram
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Pijn vanwege de anesthesieprocedure

¹ Dit kan een klacht of symptoom van het caudasyndroom zijn (zie rubriek 4.8)

² Dit kan een klacht of symptoom van een tijdelijk hornersyndroom zijn (zie rubriek 4.8)

Bij lokale anesthetica van het amidetype zijn bijwerkingen zeldzaam maar ze kunnen optreden ten gevolge van overdosering of onbedoelde intravasculaire injectie en ze kunnen ernstig zijn.

Er zijn meldingen van kruisovergevoeligheid tussen middelen uit de groep van lokale anesthetica van het amidetype (zie rubriek 4.3).

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

Cardiovasculaire effecten houden verband met verstoring van de impulsgeleiding door het geleidingssysteem van het hart en een verminderde prikkelbaarheid en contractiliteit van het myocard. Gewoonlijk worden deze effecten voorafgegaan door verschijnselen van ernstige intoxicatie van het CZS, d.w.z. convulsies, maar in zeldzame gevallen kan hartstilstand optreden zonder prodromale verschijnselen op het niveau van het CZS.

Neurologische schade is een zeldzame maar bekende consequentie van regionale en in het bijzonder epidurale en spinale anesthesie. Neurologische schade kan het gevolg zijn van direct letsel van het ruggenmerg of de ruggenmergzenuwen, het arteria-spinalis-antérieursyndroom, injectie van een irriterende stof of een niet-steriele oplossing. Het betreft zelden blijvende neurologische schade.

Er is in verband met toediening van levobupivacaïne melding gemaakt van langdurige zwakte en sensorische stoornissen, in sommige gevallen mogelijk van blijvende aard. Het is moeilijk te bepalen of de langdurige effecten het gevolg zijn geweest van toxiciteit van de medicatie of een niet opgemerkt trauma tijdens de chirurgische ingreep of van andere mechanische factoren, zoals het inbrengen en hanteren van een katheter.

Er is in verband met toediening van levobupivacaïne melding gemaakt van het caudasyndroom en klachten en symptomen van mogelijk letsel van het uiteinde van het ruggenmerg of de spinale zenuwwortels (inclusief paresthesie, zwakte of paralyse van de onderste extremiteiten, incontinentie voor ontlasting en/of urine en priapisme). In sommige gevallen waren deze voorvallen ernstiger en hebben ze restverschijnselen nagelaten wanneer levobupivacaïne langer dan 24 uur werd toegediend (zie rubriek 4.4).

Het kan echter niet worden bepaald of deze voorvallen het gevolg zijn geweest van een effect van levobupivacaïne, mechanisch trauma van het ruggenmerg of de spinale zenuwwortels of bloedafname bij het uiteinde van het ruggenmerg.

Er is bij gebruik van regionale anesthetica, inclusief levobupivacaïne, melding gemaakt van een tijdelijk hornersyndroom (ptosis, pupilvernauwing, enoftalmie, eenzijdig(e) zweetstoornissen en/of rood aanlopen). Dit voorval laat na het staken van de behandeling geen sporen achter.

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 Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Onbedoelde intravasculaire injectie van een lokaal anestheticum kan onmiddellijk toxische reacties teweegbrengen. In het geval van overdosering kan de maximale plasmaconcentratie afhankelijk van de injectieplaats pas 2 uur na toediening worden bereikt en kunnen de verschijnselen van toxiciteit dus later optreden. De effecten van het geneesmiddel kunnen lang aanhouden.

De systemische bijwerkingen die zijn gemeld na overdosering of onbedoelde intravasculaire injectie van langwerkende lokale anesthetica betreffen zowel effecten op het CZS als cardiovasculaire effecten.

Effecten op het CZS

Convulsies moeten onmiddellijk worden behandeld door middel van intraveneuze toediening van thiopental of diazepam met tritatie van de dosering al naargelang nodig is. Thiopental en diazepam veroorzaken ook depressie van het centrale zenuwstelsel, ademhalingsdepressie en een daling van de hartfunctie. Gebruik van deze middelen kan daarom apneu tot gevolg hebben. Spierverslappers mogen alleen worden gebruikt als de betreffende arts de luchtwegen doorgankelijk weet te houden en een patiënt met volledige spierverslapping weet te behandelen.

Als convulsies, met de daaropvolgende hypoxie en hypercapnie plus de myocarddepressie door de effecten van het lokale anestheticum op hart, niet onmiddellijk worden behandeld, kunnen die leiden tot hartritmestoornissen, ventrikelfibrillatie en hartstilstand.

Cardiovasculaire effecten

Hypotensie kan worden voorkomen of verminderd door vooraf een hoeveelheid vloeistof en/of een vasoconstrictivum toe te dienen. Als hypotensie optreedt moet die worden behandeld door middel van intraveneuze toediening van kristalloïden of colloïden en/of opeenvolgende fracties van een vasoconstrictivum zoals efedrine 5-10 mg. Eventuele bijkomende oorzaken van de hypotensie dienen zo snel mogelijk te worden behandeld.

Als er ernstige bradycardie optreedt, zal de hartfrequentie normaliter worden teruggebracht op een aanvaardbaar niveau door behandeling met atropine 0,3-1,0 mg.

Hartritmestoornissen moeten al naargelang nodig is worden behandeld en ventrikelfibrilleren moet worden behandeld met cardioversie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokale anestetica, Amiden,
ATC-code N01BB10

Levobupivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum en analgeticum. Het blokkeert de zenuwgeleiding van sensorische en motorische zenuwen, voornamelijk door interactie met spanningsafhankelijke natriumkanalen in het celmembraan, maar kaliumkanalen en calciumkanalen worden ook geblokkeerd. Daarnaast verstoort levobupivacaïne de impulsoverdracht en impulsgeleiding in andere weefsels, waarbij de effecten op het hartvaatstelsel en het centrale zenuwstelsel het belangrijkste zijn met betrekking tot het optreden van de klinische bijwerkingen.

Bij het aangeven van de sterkte van levobupivacaïne wordt uitgegaan van de basevorm, terwijl bij de racemaat bupivacaïne wordt uitgegaan van het hydrochloridezout. Hierdoor bevat een oplossing van levobupivacaïne ongeveer 13% meer werkzame stof dan een oplossing van bupivacaïne. In klinisch onderzoek is aangetoond dat bij een gelijke nominale concentratie het klinisch effect van levobupivacaïne overeenkomt met dat van bupivacaïne.

In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin een blokkade van de nervus ulnaris als model fungeerde, vertoonde levobupivacaïne een even sterke werking als bupivacaïne.

Er is nog weinig ervaring opgedaan met betrekking tot de veiligheid van levobupivacaïne bij gebruik langer dan 24 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In onderzoek bij mensen zijn de distributieprocessen van levobupivacaïne na i.v. toediening in wezen hetzelfde als die bij bupivacaïne. De plasmaconcentratie van levobupivacaïne na therapeutische toediening is afhankelijk van de dosis en, omdat de absorptie vanuit de toedieningsplaats wordt beïnvloed door de vasculariteit van het weefsel, van de toedieningsweg.

Er zijn geen relevante gegevens met betrekking tot patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).
Er zijn geen relevante gegevens met betrekking tot patiënten met nierinsufficiëntie. Levobupivacaïne wordt in hoge mate gemetaboliseerd en er wordt geen onveranderde levobupivacaïne in de urine uitgescheiden.

De plasma-eiwitbinding van levobupivacaïne bij de mens is onderzocht *in vitro* en bleek > 97% te zijn bij een concentratie tussen de 0,1 en 1,0 µg/ml.

In een klinisch farmacologisch onderzoek met intraveneuze toediening van 40 mg levobupivacaïne was de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 80 ± 22 minuten, de C_{max} $1,4 \pm 0,2$ µg/ml de AUC 70 ± 27 µg•min/ml.

De gemiddelde C_{max} en AUC (0-24 uur) van levobupivacaïne waren ongeveer evenredig aan de dosis na epidurale toediening van 75 mg (0,5%) en 112,5 mg (0,75%) en na een dosis van 1 mg/kg (0,25%) en 2 mg/kg (0,5%) voor een plexus-brachialisblokkade. Na epidurale toediening van 112,5 mg

(0,75%) was de gemiddelde waarde van de C_{max} en AUC respectievelijk 0,58 µg/ml en 3,56 µg•uur/ml.

De gemiddelde totale plasmaklaring en terminale halfwaardetijd van levobupivacaïne na intraveneuze infusie waren respectievelijk 39 liter/uur en 1,3 uur. Het verdeelvolumen na intraveneuze toediening was 67 liter.

Levobupivacaïne wordt in hoge mate gemetaboliseerd en er wordt geen onveranderde levobupivacaïne in de urine of ontlasting gevonden. 3-hydroxylevobupivacaïne, een belangrijke metaboliet van levobupivacaïne, wordt na conjugatie met glucuronzuur of een sulfaat ester in de urine uitgescheiden. In *in-vitro*-onderzoek is aangetoond dat levobupivacaïne door tussenkomst van de isovorm CYP3A4 en de isovorm CYP1A2 wordt gemetaboliseerd tot respectievelijk desbutyl-levobupivacaïne en 3-hydroxylevobupivacaïne. Dit onderzoek wijst erop dat levobupivacaïne en bupivacaïne op dezelfde wijze worden gemetaboliseerd.

Na intraveneuze toediening werd op grond van kwantitatieve bepaling in 48 uur in totaal gemiddeld 95% van de levobupivacaïne teruggevonden in de urine (71%) en ontlasting (24%).

Er zijn geen aanwijzingen dat er *in vivo* racemisatie van levobupivacaïne optreedt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een onderzoek naar embryo-/foetotoxiciteit bij ratten bleek er bij systemische concentraties in dezelfde orde van grootte als die tot stand komen bij klinisch gebruik sprake te zijn van een groter aantal gevallen van een gedilateerd nierbekken, gedilateerde ureters, een gedilateerde ventriculus olfactorius en extra thoracale en lumbale ribben. Er waren geen aan de behandeling gerelateerde misvormingen.

Bij een gebruikelijke reeks testen voor mutageniteit en clastogeniteit werden geen aanwijzingen voor genotoxiciteit van levobupivacaïne gevonden. Er zijn geen testen op carcinogeniteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij verdunning van levobupivacaïne met een alkalische oplossing kan er neerslagvorming optreden en levobupivacaïne mag niet worden verdund of samen worden toegediend met natriumbicarbonaat. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.3.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid: 3 jaar

Het is aangetoond dat zowel levobupivacaïne 0,625 mg/ml als levobupivacaïne 1,25 mg/ml na ingebruikname en toevoeging van respectievelijk 8,3-8,4 µg/ml clonidine, 50 µg/ml morfine of 2 µg/ml fentanyl 30 dagen chemisch en fysisch stabiel zijn indien bewaard bij 2-8 °C of 20-22 °C. Het is aangetoond dat zowel levobupivacaïne 0,625 mg/ml als levobupivacaïne 1,25 mg/ml na

ingebruikname en toevoeging van sufentanil in een concentratie van 0,4 µg/ml 30 of 7 dagen chemisch en fysisch stabiel zijn indien bewaard bij respectievelijk 2-8 °C of 20–22°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -condities na ingebruikname en voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaliter zouden die niet langer dan 24 uur bij 2-8 °C zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren nodig. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Levobupivacaïne Molteni is verkrijgbaar in twee vormen:

- Een oplossing van 100 ml in een doorzichtige polypropyleen zak van 100 ml met een hoes van aluminiumfolie, 24 stuks per verpakking
- Een oplossing van 200 ml in een doorzichtige polypropyleen zak van 250 ml met een hoes van aluminiumfolie, 12 stuks per verpakking

Elke polypropyleen zak heeft één toevoegingspoort en één toedieningspoort.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig epiduraal gebruik. Gebruik het product niet tenzij de oplossing helder en de zak niet beschadigd is. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. De oplossing mag alleen worden gebruikt als die helder is en er zich geen zichtbare deeltjes in bevinden.

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

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67 Frazione Granatieri
50018 Scandicci (Firenze) - Italië
tel: +39 05573611
fax: +39 055 720057
e-mail: info@moltenifarma.it

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

Levobupivacaïne Molteni 0,625 mg/ml, oplossing voor infusie RVG 115875
Levobupivacaïne Molteni 1,25 mg/ml, oplossing voor infusie RVG 115876

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 juli 2015

Datum van laatste verlenging: 13 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 4.4: 8 maart 2025