

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levobupivacaïne Molteni 2,5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie.

Levobupivacaïne Molteni 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levobupivacaïne Molteni 2,5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie.

Eén ml bevat 2,5 mg levobupivacaïne als levobupivacaïnehydrochloride.

10 ml oplossing in de ampul bevat 25 mg levobupivacaïne.

Levobupivacaïne Molteni 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie.

Eén ml bevat 5 mg levobupivacaïne als levobupivacaïnehydrochloride.

10 ml oplossing in de ampul bevat 50 mg levobupivacaïne.

Hulpstoffen met bekend effect:

Levobupivacaïne Molteni 2,5 mg/ml: 1 ml oplossing bevat ongeveer 3,3 mg natrium, zodat een ampul van 10 ml ongeveer 33 mg natrium bevat.

Levobupivacaïne Molteni 5 mg/ml: 1 ml oplossing bevat ongeveer 3,1 mg natrium, zodat een ampul van 10 ml ongeveer 31 mg natrium bevat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/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 en adolescenten (≥ 12 jaar)

Anesthesie voor chirurgische ingrepen

- Meer uitgebreide anesthesie, bijv. epiduraal (inclusief voor sectio caesarea), intrathecaal, perifere zenuwblokkade.

- Meer beperkte anesthesie, bijv. lokale infiltratieanesthesie, peribulbaire blokkade bij oogheelkundige ingrepen.

Pijnbehandeling

- Continue epidurale infusie of epidurale toediening van een of meer bolussen voor behandeling van pijn, in het bijzonder postoperatieve pijnbestrijding of pijnbestrijding tijdens de bevalling.

Kinderen (< 12 jaar)

Analgesie (blokkade van de nervus ilioinguinalis en de nervus iliohypogastricus)

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

De tabel hieronder kan worden gebruikt als richtsnoer voor de dosering voor blokkades die vaak worden toegepast. Voor analgesie (bijv. epidurale toediening voor behandeling van pijn) worden de lagere concentraties en doseringen aanbevolen.

In gevallen waarin anesthesie met een hoge intensiteit of langdurige anesthesie nodig is met een sterke motorische blokkade (bijv. een epidurale of peribulbare blokkade) kunnen de hogere concentraties worden gebruikt. Het is aan te raden om voorafgaand aan en tijdens de injectie eens zorgvuldig te aspireren om intravasculaire injectie te voorkomen.

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, samen met de concentratie van het middel, de toedieningsplaats en toedieningsweg, worden afgestemd op de lichaamsafmetingen, lichaamssamenstelling en fysieke toestand van de patiënt/het kind. Er doen zich individuele verschillen voor wat betreft het intreden en de duur van een blokkade. Uit gegevens van klinisch onderzoek blijkt dat een sensorische blokkade die voldoet voor een chirurgisch ingreep 10-15 minuten na epidurale toediening intreedt en dat de tijd tot volledige regressie van de blokkade tussen de 6 en 9 uur na toediening ligt.

De aanbevolen maximale enkelvoudige dosis is 150 mg. In gevallen waarin een motorische of sensorische blokkade in stand moet worden gehouden voor een langdurige ingreep kunnen extra doses nodig zijn. 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.

Verloskunde

Voor sectio caesarea dient geen hogere concentratie dan de oplossing van 5,0 mg/ml te worden gebruikt (zie rubriek 4.3). De maximale aanbevolen dosis is 150 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 is de maximale aanbevolen dosis voor analgesie (blokkade van de nervus ilioinguinalis/iliohypogastricus) 1,25 mg/kg/zijde.

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

Bij kinderen zijn de veiligheid en werkzaamheid van levobupivacaïne voor andere indicaties 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).

Doseringstabel

Volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar)

| | Concentratie (mg/ml) ¹ | Dosering | Motorische blokkade |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Anesthesie voor chirurgische ingrepen | | | |
| Epidurale bolus (langzaam)² voor chirurgische ingrepen - Volwassenen | 5,0-7,5 | 10-20 ml (50-150 mg) | Matig tot compleet |
| Langzame epidurale injectie³ voor sectio caesaria | 5,0 | 15-30 ml (75-150 mg) | Matig tot compleet |
| Intrathecaal | 5,0 | 3 ml (15 mg) | Matig tot compleet |
| Perifere zenuw | 2,5-5,0 | 1-40 ml (2,5-150 mg max.) | Matig tot compleet |
| Oogheelkundig (peribulbaire blokkade) | 7,5 | 5-15 ml (37,5-112,5 mg) | Matig tot compleet |
| Lokale infiltratie - Volwassenen | 2,5 | 1-60 ml (2,5-150 mg max.) | Niet van toepassing |
| Pijnbehandeling⁴ | | | |
| Pijnbestrijding bevalling (epidurale bolus⁵) | 2,5 | 6-10 ml (15-25 mg) | Minimaal tot matig |
| Pijnbestrijding bevalling (epidurale infusie) | 1,25 ⁶ | 4-10 ml/uur (5-12,5 mg/uur) | Minimaal tot matig |
| Postoperatieve pijn | 1,25 ⁶ | 10-15 ml/uur (12,5-18,75 mg/uur) | Minimaal tot matig |
| | 2,5 | 5-7,5 ml/uur (12,5-18,75 mg/uur) | Minimaal tot matig |

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

² Verdeel de toediening over 5 minuten (zie ook de tekst).

³ Toegediend over 15-20 minuten.

⁴ In gevallen waarin bij de behandeling van pijn levobupivacaïne met andere middelen, bijv. opioïden, wordt gecombineerd, moet de dosering van levobupivacaïne worden verlaagd en verdient gebruik van een lagere concentratie (bijv. 1,25 mg/ml) de voorkeur.

⁵ Bij intermitterende injecties is een tussenpoos van minimaal 15 minuten aan te bevelen.

⁶ Voor informatie over verdunning, zie rubriek 6.6.

Pediatri sche patiënten (< 12 jaar)

| | Concentratie (mg/ml)¹ | Dosering | Motorische blokkade |
|--|---|-------------------------------------|---------------------|
| Blokkade ilioinguinalis/ | n. 2,5 | 0,5 ml/kg/zijde (1,25 mg/kg/zijde) | Matig tot compleet |
| n. iliohypogastricus bij kinderen < 12 jaar ² | 5,0 | 0,25 ml/kg/zijde (1,25 mg/kg/zijde) | Niet van toepassing |

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

² De veiligheid en werkzaamheid van Levobupivacaïne bij kinderen in de leeftijd van < 6 maanden zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Er moet voorafgaand aan en tijdens toediening van elke bolusdosis worden geaspireerd en een bolusdosis moet langzaam en in opeenvolgende fracties worden geïnjecteerd met een algemene injectiesnelheid van 7,5–30 mg/min, terwijl de vitale functies van de patiënt nauwlettend in de gaten worden gehouden en er met de patiënt verbaal contact wordt onderhouden.

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.

Levobupivacaïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt voor regionale anesthesie bij patiënten met functiestoornissen van het cardiovasculaire systeem bijv. ernstige hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3).

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 intrathecale of 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.

Uitgebreide regionale zenuwblokkades

Er moet bij de patiënt via een ingebrachte perifere intraveneuze katheter een infuus lopen zodat een functionerende intraveneuze toedieningsweg is verzekerd. Er moet gebruik worden gemaakt van de laagste dosering van een lokaal anestheticum die nog effectieve anesthesie teweegbrengt om hoge plasmaspiegels en ernstige bijwerkingen te voorkomen. Snelle injectie van een grote hoeveelheid

oplossing van een lokaal anestheticum dient te worden vermeden en de totale dosis moet zo mogelijk in fracties (opeenvolgende fracties) worden toegediend.

Gebruik in het hoofd-halsgebied

Er kunnen bij injectie van een kleine dosis van een lokaal anestheticum in het hoofd-halsgebied, bijvoorbeeld bij een retrobulbaire blokkade, tandheelkundige anesthesie of een blokkade van het ganglion stellatum, bijwerkingen optreden die overeenkomen met de systemische toxiciteit die wordt gezien bij onbedoelde intravasculaire injecties van hogere doseringen. De injecties moeten uiterst zorgvuldig worden uitgevoerd. Er kunnen bijwerkingen optreden ten gevolge van een intra-arteriële injectie met een retrograde bloedstroom naar de cerebrale circulatie. Deze bijwerkingen kunnen ook optreden als bij een retrobulbaire blokkade de duraschede van de nervus opticus wordt aangeprikt, waarbij een lokaal anestheticum via de subdurale ruimte naar de middenhersenen kan diffunderen. Bij patiënten bij wie deze blokkades worden aangebracht moeten de circulatie en ademhaling worden bewaakt en er moet voortdurend toezicht op deze patiënten worden gehouden. Reanimatieapparatuur en medewerkers voor de behandeling van bijwerkingen dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn.

Gebruik bij oogheelkundige ingrepen

Artsen die een retrobulbaire blokkade aanbrengen dienen zich te realiseren dat er meldingen zijn van ademhalingsstilstand na injectie van een lokaal anestheticum. Voordat er een retrobulbaire blokkade wordt aangebracht, dient, zoals bij alle andere regionale procedures, zeker te worden gesteld dat apparatuur, geneesmiddelen en medewerkers voor de behandeling van ademhalingsstilstand, ademhalingsdepressie, convulsies, cardiale stimulatie of cardiale depressie onmiddellijk beschikbaar zijn. Patiënten moeten na oogheelkundige blokkades, zoals bij andere anesthesieprocedures, voortdurend worden gecontroleerd op aanwijzingen voor deze bijwerkingen.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten < 6 maanden oud: er zijn geen gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten < 6 maanden oud.

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).

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 3,3 mg natrium per ml (33 mg natrium per ampul) bij levobupivacaïne 2,5 mg/ml en ongeveer 3,1 mg natrium per ml (31 mg natrium per ampul) bij levobupivacaïne 5 mg/ml. Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten met een natriumbepert dieet.

Natriumgehalte

- Levobupivacaïne Molteni 2,5 mg/ml bevat ongeveer 3,3 mg natrium per ml oplossing – wat neerkomt op ongeveer 33 mg natrium per ampul van 10 ml, overeenkomend met 1,65% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

- Levobupivacaïne Molteni 5 mg/ml bevat ongeveer 3,1 mg natrium per ml oplossing – wat neerkomt op ongeveer 31 mg natrium per ampul van 10 ml, overeenkomend met 1,55% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium 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 geneesmiddelengroep 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- en lymfestelselaandoeningen | Zeer vaak | Anemie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Niet bekend Niet bekend | Allergische reacties (in ernstige gevallen anafylactische shock) Overgevoeligheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak Vaak Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend | Duizeligheid Hoofdpijn Convulsie Bewustzijnsverlies Slaperigheid Syncope Paresthesie Paraplegie Paralyse ¹ |
| Oogaandoeningen | Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend | Wazig zien Ptosis ² Pupilvernauwing ² 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 |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Zeer vaak Vaak Niet bekend Niet bekend | Misselijkheid Braken Orale hypo-esthesie Verlies van sfinctercontrole ¹ |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Niet bekend 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 |
| 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 elektrocardiogram |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Vaak | Pijn vanwege de anesthesieprocedure |

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

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

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 of 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 anesthetica, 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 celmembran, 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 en 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 verdelingsvolume 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 sulfaateter 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 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid: 3 jaar

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

Houdbaarheid na verdunning in een natriumchlorideoplossing 0,9%: het is aangetoond dat de oplossing na ingebruikname 7 dagen chemisch en fysisch stabiel is bij 20-22 °C.

Het is aangetoond dat de oplossing na ingebruikname en toevoeging van clonidine, morfine of fentanyl 40 uur chemisch en fysisch stabiel is bij 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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren nodig.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige polypropyleen ampullen van 10 ml in een steriele kunststof hoes, 10 stuks per verpakking

Elke sterkte is gekenmerkt door een specifieke kleur, zowel op het etiket op de verpakking als op het etiket op de ampul.

Levobupivacaïne 2,5 mg/ml is geëtiketteerd met de kleur groen

Levobupivacaïne 5 mg/ml is geëtiketteerd met de kleur blauw

Levobupivacaïne 7,5 mg/ml is geëtiketteerd met de kleur rood

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie bevat geen conserveringsmiddel en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

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.

Steriliseer de ampul niet opnieuw: wanneer een steriele buitenkant is vereist, moet de ampul met hoes worden gebruikt.

De polypropyleen ampullen zijn speciaal vormgegeven voor gebruik met luer-lock-injectiespuiten of voor gebruik met voor luer geschikte injectiespuiten.

Voor verdunning van een standaard oplossing van levobupivacaïne moet natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie en een aseptische techniek worden gebruikt.

Het is aangetoond dat clonidine 8,4 µg/ml, morfine 0,05 mg/ml en fentanyl 4 µg/ml verenigbaar zijn met levobupivacaïne in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie.

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 2,5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie RVG 115877

Levobupivacaïne Molteni 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie RVG 115878

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, 4.2, 4.4 en 6.5: 8 maart 2025