


Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml, oplossing voor injectie
 Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat bupivacaïnehydrochloride overeenkomend met:

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml : bupivacaïnehydrochloride anhydraat 2,5 mg
 Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml : bupivacaïnehydrochloride anhydraat 5 mg

Per flacon bedraagt de totale hoeveelheid bupivacaïnehydrochloride anhydraat:

	5 ml ampul	20 ml flacon	50 ml flacon
Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml	12,5 mg	50 mg	125 mg
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml	25 mg	100 mg	250 mg

Hulpstof met bekend effect:

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml bevat 3,5 mg natrium per milliliter.

Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml bevat 3,3 mg natrium per milliliter.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties:


- Chirurgische anesthesie bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar
- Acute pijnbehandeling bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor perineurale en epidurale toediening

Wijze van toediening

Voor de toediening van het lokaal anestheticum dienen medicatie en andere benodigdheden voor bewaking en reanimatie (b.v. voor het open houden van de luchtwegen en voor de zuurstoftoevoer) meteen beschikbaar te zijn.

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 2 van 16

Uiterste zorg dient in acht genomen te worden ter voorkoming van een ongewilde intravasculaire injectie. Altijd dient zorgvuldig te worden geaspireerd. Voor een epidurale anesthesie wordt een testdosis van 3-5 ml Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml bij voorkeur met adrenaline aanbevolen. Een intravasculaire injectie van adrenaline is namelijk snel herkenbaar door toename van de hartfrequentie.

Mondeling contact met de patiënt en herhaalde controle van de hartfrequentie gedurende 5 minuten volgend op de toediening van de testdosis dient plaats te vinden. Voor de toediening van de volledige dosis dient opnieuw te worden geaspireerd. De volledige dosis dient langzaam ingespoten te worden, onder voortdurend mondeling contact met de patiënt. Indien lichte toxische verschijnselen optreden, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

Gebruik de minimaal effectieve dosis en overschrijd de maximale dosis niet.

Omdat het injecteren van koude oplossingen pijnlijk is, verdient het de voorkeur de oplossing voor het inspuiten op kamertemperatuur te brengen.

In het algemeen zijn hoge concentraties Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml nodig voor een complete blokkade van alle zenuwvezels van de grote zenuwen. Bij kleinere zenuwen of indien slechts partiële blokkade nodig is (bijv. ter verlichting van pijn tijdens de bevalling), is behandeling met lagere concentraties - die minder motorische blokkade veroorzaken - aangewezen. Het gebruikte volume bepaalt de uitgebreidheid van de anesthesie.

Voor langdurige anesthesie kan een catheter worden ingebracht, waardoor het lokaal anestheticum kan worden geïnjecteerd of geïnfundeerd. Dit is gebruikelijk in geval van epidurale anesthesie, maar kan ook worden toegepast bij plexus brachialis anesthesie en interpleurale analgesie.


Dosering

De aanbevolen doses voor Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml gelden als leidraad voor volwassenen met een lichaamsgewicht van ca. 70 kg. De dosering dient te worden aangepast aan leeftijd, gewicht en conditie van de patiënt.


Op basis van lichaamsgewicht is de eenmalige maximale dosering van Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml; 2 mg/kg tot een maximum van 150 mg. Voor kinderen geldt als richtlijn dat maximaal 2 mg/kg wordt gegeven.

In principe geldt, dat bij continue toediening laag geconcentreerde oplossingen (b.v. 2,5 mg/ml) gebruikt worden.

Indien langdurige blokkade gewenst is, bijv. door continue infusie of door herhaalde toediening van bolusinjecties, kan de serumbupivacaïneconcentratie geleidelijk stijgen. De huidige ervaringen hebben geleerd dat doseringen tot 400 mg per 24 uur door de gemiddelde volwassene goed worden verdragen.

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2305	Pag. 3 van 16

Techniek	Conc. mg/ml	Dosis		Aanvang na	Duur	Opmerkingen
		ml	mg			
Lokale infiltratie	2,5 5,0	<60 <30	<150 <150	1-3 min. 1-3 min.	3-4 uur 4-8 uur	Voor chirurgische ingrepen en voor postoperatieve pijnbestrijding
Vingerblok	2,5	1-4	2,5-10	2-5 min.	3-4 uur	Voor chirurgische ingrepen
Retrobulbair blok	5,0	2-4	10-20	ca. 5 min.	4-8 uur	Voor oogheelkundige ingrepen
Peribulbair blok	5,0	6-10	30-50	ca. 10 min.	4-8 uur	
Intercostaal blok (per zenuw)	5,0	2-3	10-15	3-5 min.	4-8 uur	Voor chirurgische ingrepen, postoperatieve pijnbestrijding en pijnbestrijding bij trauma
Interpleuraal blok	2,5	20-30	50-75	10-20 min.	3-4 uur	Voor postoperatieve pijnbestrijding
	5,0	20	100	10-20 min.	4-8 uur	
Plexus brachialis blok	5,0	30	150	15-30 min.	4-8 uur	Voor chirurgische ingrepen
Sciaticus blok	5,0	10-20	50-100	15-30 min.	4-8 uur	Voor chirurgische ingrepen
3 in 1 blokkade (femorale, obturatorius en lateraal-cutaan blok)	5,0	20-30	100-150	15-30 min.	4-8 uur	Voor chirurgische ingrepen
Intra-articulair blok	2,5	<40	<100	5-10 min.	2-4 uur na wash-out	Voor arthroscopie en chirurgische ingrepen
Lumbaal epiduraal blok	2,5	6-15*	15-37,5	2-5 min.	1-2 uur	Pijnbestrijding tijdens de bevalling of postoperatief Chirurgische ingrepen incl. sectio caesarea
	5,0	15-30*	75-150	15-30 min.	2-3 uur	
Lumbaal epiduraal blok met continue infusie	2,5	5-7,5/h	12,5 - 18,75/h	nvt	nvt	Pijnbestrijding tijdens de bevalling of postoperatief, een oplaaddosering Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml is nodig om een adequate analgesie te verkrijgen. Maximale dosering < 400 mg/24h.
Thoracaal epiduraal blok	2,5	5-15*	12,5 - 37,5 25-50	10-15 min.	1,5-2 uur	Voor chirurgische ingrepen
	5,0	5-10*		10-15 min.	2-3 uur	
Thoracaal epiduraal blok met continue infusie	2,5	4-7,5/h	10-18,75/h	nvt	nvt	Voor postoperatieve pijnbestrijding na thoracale of bovenbuiksingrepen. Een oplaaddosering Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml is nodig

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 4 van 16

						om een adequate analgesie te verkrijgen. Maximale dosering < 400 mg/24h
Caudaal epiduraal blok bij volwassenen	2,5	20-30*	50-75	20-30 min.	1-2 uur	Voor pijnbestrijding en diagnostisch gebruik Voor chirurgische ingrepen en postoperatieve pijnbestrijding
	5,0	20-30*	100-150	15-30 min.	2-3 uur	
Caudaal epiduraal blok bij kinderen						
Lumbo-sacraal	2,5	0,5/kg	1,25/kg	20-30 min.	2-6 uur	Voor chirurgische ingrepen
Thoraco-lumbaal	2,5	0,6-1/kg	1,5-2,5/kg	20-30 min.	2-6 uur	Voor chirurgische ingrepen

* incl. Testdosis

Pediatrische patiënten van 1 tot 12 jaar

Pediatrische regionale anesthesie dient te worden uitgevoerd door gekwalificeerde artsen die bekend zijn met deze populatie en de techniek.

De doseringen in de tabel moeten worden beschouwd als richtlijnen voor gebruik in de pediatrie. Individuele variaties treden op. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is een geleidelijke vermindering van de dosering vaak nodig en dient te worden gebaseerd op het ideale lichaamsgewicht. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd voor factoren die anesthesische technieken beïnvloeden, en voor de individuele behoefte van de patiënt. De laagste dosis die nodig is voor adequate analgesie dient te worden gebruikt.


Doseringsaanbevelingen voor kinderen

	Conc. (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dosis (mg/kg)	Aanvang (min)	Duur van het effect (uur)
Acute pijnbehandeling (per- en postoperatief)					
Caudale epidurale administratie	2.5	0.6-0.8	1.5-2	20-30	2-6
Lumbale epidurale administratie	2.5	0.6-0.8	1.5-2	20-30	2-6
Thoracale epidurale administratie ^{b)}	2.5	0.6-0.8	1.5-2	20-30	2-6
Field Block (bv kleine zenuwblokkade en infiltratie)	2.5		0.5-2.0		
	5		0.5-2.0		
Perifere zenuwblokkade (bv. ilioinguinaal – iliohypogastrisch) ¹	2.5		0.5-2.0	a)	
	5		0.5-2.0	a)	

^{a)} De aanvang en de duur van perifere zenuwblokkades zijn afhankelijk van het type blokkade en de toegediende dosis.

^{b)} Thoracale epidurale blokkades moeten worden gegeven door oplopende dosering tot het gewenste niveau van anesthesie is bereikt.

Bij kinderen moet de dosering worden berekend op basis van gewicht tot 2 mg/kg.

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 5 van 16

Om intravasculaire injectie te voorkomen, moet aspiratie worden herhaald voorafgaand aan en tijdens de toediening van de belangrijkste dosis. Dit moet langzaam worden geïnjecteerd in oplopende doseringen, met name in de lumbale en thoracale epidurale routes, de vitale functies van de patiënt moeten constant en nauwkeurig worden geobserveerd.

Peritonsillaire infiltratie is uitgevoerd bij kinderen ouder dan 2 jaar met bupivacaïne 2,5 mg/ml bij een dosis van 7,5-12,5mg per tonsil.

Ilioinguinaal-iliohypogastrische blokkades zijn uitgevoerd bij kinderen van 1 jaar en ouder met bupivacaïne 2,5 mg/ml bij een dosis van 0,1-0,5 ml/kg, equivalent aan 0,25-1,25 mg/kg. Kinderen van 5 jaar of ouder ontvangen bupivacaïne 5 mg/ml bij een dosering van 1,25-2 mg/kg.

Voor penile blokkades is bupivacaïne 5 mg/ml gebruikt in een totale dosis van 0,2-0,5 ml/ kg overeenkomend met 1-2,5 mg/kg.

De veiligheid en werkzaamheid van Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml bij kinderen jonger dan 1 jaar werden nog niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van intermitterende epidurale bolus injectie of continue infusie is niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof en andere lokale anesthetica van het amidetype, zoals lidocaïne, prilocaïne en mepivacaïne of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bupivacaïne oplossingen zijn gecontra-indiceerd bij intraveneuze regionale anesthesie (Bier's blok), omdat toevallige lekkage van bupivacaïne door het tourniquet systemische toxische reacties kan veroorzaken.

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml mag niet gebruikt worden voor intravasculaire injectie

Injectie van adrenaline met bupivacaïne in gebieden van bloedvatuiteinden (bv. penile blokkade, Oberst blok) kan leiden tot ischemische necrose.


Opmerking: Er zijn geen specifieke contra-indicaties geïdentificeerd voor pediatrische patiënten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkade zijn hartstilstand en sterfte gemeld gedurende het gebruik van bupivacaïne. In sommige gevallen bleek reanimatie moeilijk of onmogelijk, ondanks een ogenschijnlijk goede voorbereiding en beleid. Soms werd pas na langdurig reanimeren een succesvol resultaat behaald (zie rubriek 4.3).

Algemene voorzorgsmaatregelen

Zoals alle lokaal anesthetica kan bupivacaïne acute toxiciteitsreacties op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem veroorzaken als het wordt gebruikt voor lokale anesthesie waarbij hoge bloedconcentraties van het geneesmiddel worden bereikt. Dit is met name het geval na toevallige intravasculaire toediening of injectie in goed doorbloede gebieden. Hoge systemische concentraties

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 6 van 16

bupivacaïne worden in verband gebracht met ventriculaire arritmieën, ventriculaire fibrillatie en ‘sudden cardiovascular collapse and death’.

Toediening van regionale of lokale anesthesie - tenzij in zeer beperkte omvang- dient te geschieden in een voldoende uitgeruste en bemande ruimte. Medicatie en andere benodigdheden voor bewaking en reanimatie dienen onder handbereik te zijn. Bij het zetten van een uitgebreid blok dient vóór de toepassing van het lokaal anestheticum een intraveneuze lijn te worden ingebracht. Uitvoerende artsen dienen vertrouwd te zijn met de te gebruiken techniek en dienen op de hoogte te zijn van de diagnostiek en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties die zich bij het gebruik van lokaal anesthetica kunnen voordoen (zie rubrieken 4,8 en 4.9).

Om een uitgebreide zenuwblokkade te verkrijgen, dient men een groot volume lokaal anestheticum toe te dienen in vaatrijke gebieden. In deze gebieden liggen grote vaten, waardoor er een toegenomen risico op een intravasculaire injectie en/of systemische absorptie bestaat, wat kan leiden tot hoge plasmaconcentraties.


Epidurale anesthesie kan leiden tot hypotensie en bradycardie. Hypotensie dient direct met een sympathicomimeticum te worden behandeld. Zo nodig dient toediening hiervan herhaald te worden.

In enkele gevallen zijn leverfunctiestoornissen met reversibele toename van alanineaminotransferase (ALAT), alkalische fosfatase (AF) en bilirubine waargenomen na herhaalde injecties of langdurige infusies met bupivacaïne. Als tekenen van matige tot ernstige leverfunctiestoornissen worden waargenomen tijdens gebruik van bupivacaïne, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet.

Men dient rekening te houden met het feit, dat behandeling met antithrombotica (natrium-heparine, orale anticoagulantia, laag moleculaire heparines), thrombocytenaggregatie-remmers (acetylsalicylzuur) of plasma-vervangingsmiddelen kan gepaard gaan met een verhoogde bloedingsneiging ter plaatse van de injectie. Bij ongewild letsel van een bloedvat kunnen dan ernstige bloedingen optreden. Stollingsonderzoek en/of controle van de bloedingstijd kan gewenst zijn en zo mogelijk dient de behandeling met deze middelen kortdurend gestaakt te worden. In geval van acetylsalicylzuur dient dit een week tevoren te geschieden.

Bij sommige lokaal anesthesische technieken zijn - onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum - ernstige bijwerkingen beschreven:

- Een paracervicaal blok heeft meer weerslag op de foetus dan andere in de obstetrie gebruikte blokkades. De foetale hartactie dient bij paracervicale anesthesie te worden bewaakt, aangezien foetale bradycardie regelmatig is waargenomen en vergezeld kan gaan van foetale acidose en hypoxie. De potentiële ongewenste effecten van een paracervicaal blok dienen te worden afgezet tegen de voordelen
- Bij retrobulbaire injectie kan het in zeldzame gevallen voorkomen dat het lokaal anestheticum naar de subarachnoidale ruimte lekt, waardoor reeds bij lage doseringen van lokaal anesthetica toxische reacties kunnen optreden, met name tijdelijke blindheid, cardiovasculaire collaps, apneu, convulsies enz. Deze complicaties dienen onmiddellijk onderkend en behandeld te worden.
- Er dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van ernstige hypotensie en bradycardie bij een centrale blokkade, vooral bij hypovolemische patiënten.

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 7 van 16

- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van epidurale anesthesie bij patiënten met verminderde cardiovasculaire reserve, aangezien zij mogelijk minder goed in staat zijn de vertraging van de atrioventriculaire geleiding die door bupivacaïne wordt veroorzaakt te compenseren.
- Met name injecties in het hoofd-hals gebied kunnen onbedoeld intravasculair terecht komen, waardoor cerebrale toxiciteit kan optreden.
- Er zijn post-marketing meldingen van chondrolyse bij patiënten die post-operatief continue, intra-articulaire infusie van lokaal anesthetica hadden toegediend gekregen, met name van bupivacaïne. De meeste van de gemelde gevallen van chondrolyse betroffen het schoudergewricht. Continue intra-articulaire infusie is geen geregistreerde indicatie voor bupivacaïne. Intra-articulaire infusie met bupivacaïne dient te worden vermeden, omdat de effectiviteit en veiligheid daarvan niet is vastgesteld.
- Bij retro- en peribulbaire injecties van lokale anesthetica bestaat een klein risico op persisterende oculaire spierdysfunctie. Tot de primaire oorzaken behoren trauma en/of lokale toxische effecten op spier en/of zenuwweefsel. De ernst van de weefselreactie is afhankelijk van de ernst van het trauma, de sterkte van de gebruikte injectievloeistof en van de tijdsduur waarbinnen het weefsel aan het lokaal anestheticum blootgesteld was. Daarom wordt, bij alle lokale anesthetica, aanbevolen de laagste effectieve concentratie en dosering te kiezen. Vasoconstrictieve stoffen en andere toevoegingen kunnen weefselreacties versterken en dienen alleen op indicatie gebruikt te worden. Injecties in het hoofd-hals gebied kunnen onbedoeld intravasculair geïnjecteerd worden, waardoor zelfs bij lage doses cerebrale toxiciteit kan optreden.


Aan kinderen dienen doses te worden toegediend die in verhouding staan tot hun leeftijd en gewicht.

Bij intra-articulaire injectie, is voorzichtigheid geboden bij een recent intra-articulair trauma of als extensief ruwe oppervlakten binnen het gewricht zijn gemaakt als gevolg van de chirurgische ingreep. De absorptie kan versneld zijn en dit kan leiden tot hogere plasmaconcentraties.

Risicopatiënten

Om het risico op gevaarlijke bijwerkingen zoveel mogelijk te verminderen is speciale aandacht geboden bij de volgende groepen patiënten:

- Patiënten met een partieel of totaal AV-blok, aangezien lokaal anesthetica een vertragend effect op de geleiding kunnen hebben.
- Ouderen en patiënten in een slechte algehele conditie. Acidose of hypoxie bij de patiënt verhogen het risico op en de ernst van toxische reacties van het centraal zenuwstelsel of het hartvaatstelsel (zie rubriek 4.9).
- Patiënten met ernstige lever- en/of nierinsufficiëntie.
- Patiënten in de laatste fase van de zwangerschap.
- Patiënten die met anti-arritmica klasse III worden behandeld (bijv. amiodaron) dienen onder streng toezicht te worden gehouden en ECG-bewaking moet overwogen worden, omdat additieve effecten op het hart kunnen optreden.

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 8 van 16

NB! Regionale anesthesie is bij bovengenoemde patiënten vaak geïndiceerd. Het is niet aan te bevelen de aanbevolen dosering Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml te verlagen, aangezien in dat geval de anesthesie wel eens onvoldoende zou kunnen zijn voor de te verrichten ingreep.

Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokaal anesthetica van het amidetype.

Het gebruik van lokaal anesthetica in ontstoken weefsel dient vermeden te worden.

Pediatrische patiënten

Epidurale anesthesie dient bij kinderen te worden gegeven in oplopende doseringen in verhouding tot hun leeftijd en gewicht, omdat in het bijzonder epidurale anesthesie op een thoracaal niveau kan leiden tot ernstige hypotensie en respiratoire aandoeningen.

Het gebruik van bupivacaïne voor intra-articulare blokkade bij kinderen van 1 tot 12 jaar is niet gedocumenteerd.

Het gebruik van bupivacaïne voor grote zenuwblokkades bij kinderen van 1 tot 12 jaar is niet gedocumenteerd.

Bupivacaïne Eugia bevat natrium

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml:

- ampul à 5 ml – bevat 17,29 mg natrium per ampul wat overeenkomt met 0,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
- flacon à 20 ml – bevat 68,97 mg natrium per flacon wat overeenkomt met 3,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
- flacon 50 ml – bevat 172,88 mg natrium per flacon wat overeenkomt met 8,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.


Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml:

- ampul à 5 ml - bevat 16,58 mg natrium per ampul wat overeenkomt met 0,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
- flacon à 20 ml - bevat 66,21 mg natrium per ampul wat overeenkomt met 3,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
- flacon à 50 ml - bevat 165,76 mg natrium per ampul wat overeenkomt met 8,3% 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

Klinisch relevante interacties tussen bupivacaïne en andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Wel dient bupivacaïne met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die tevens met middelen met een vergelijkbare chemische structuur worden behandeld, zoals zoals bepaalde anti-arritmica (zoals lidocaïne, mexiteline of tocaïnide) aangezien de systemisch, toxische effecten additief zijn (gevaar voor overdosering). Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met bupivacaïne en klasse III anti-arritmica (bijv. amiodaron), maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 9 van 16

Zwangerschap

Bij gebruik van bupivacaïne tijdens de zwangerschap zijn bij de mens tot dusver geen aangeboren afwijkingen gemeld. Bij dieren is reproductietoxiciteit geconstateerd (zie rubriek 5.3).

Als gevolg van gebruik van lokaal anesthetica lijken foetale bijwerkingen, zoals foetale bradycardie, acidose en demping van het centraal zenuwstelsel van de foetus het meest op te treden bij een paracervicaal blok. Deze effecten kunnen het gevolg zijn van hoge concentraties anestheticum in de foetus (zie rubriek 4.4).

Bupivacaïne kan op indicatie worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Bupivacaïne wordt uitgescheiden in moedermelk. De concentraties in moedermelk zijn echter zo laag, dat bij therapeutische doseringen geen nadelige effecten voor de zuigeling te verwachten zijn.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Naast het direct lokaal anesthetische effect, kunnen lokaal anesthetica een zeer gering effect op de mentale functies en het coördinatievermogen uitoefenen - ook zonder dat duidelijke verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel aanwezig zijn - waardoor tijdelijk de motoriek en de alertheid kunnen worden beïnvloed.

4.8 **Bijwerkingen**

Algemeen

Het bijwerkingenprofiel van bupivacaïne is vergelijkbaar met dat van andere lokaal anesthetica van het amide-type. Het is moeilijk vast te stellen of bijwerkingen alleen door het geneesmiddel worden veroorzaakt of door de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (zoals bloeddrukdaling en bradycardie), of door directe (zenuwbeschadiging) of indirecte (epiduraal abces) bijwerkingen door het inbrengen van de naald.

Neurologische schade wordt zelden waargenomen, maar is wel een bekende consequentie van lokale anesthesie, met name van epidurale- en spinale anesthesie.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

Zeer vaak (> 1/10), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen


Niet bekend: epiduraal abces.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties, anafylactische reactie/shock.

Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: paresthesieën, duizeligheid;

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 10 van 16

Soms: tekenen en symptomen van toxiciteit van het CZS (convulsies, paresthesie rond de mond, verdoofd gevoel van de tong, hyperacusis, visusstoornissen, bewustzijnsverlies, tremor, licht gevoel in het hoofd, tinnitus, dysartrie).

Zelden: neuropathie, perifere beschadiging van de zenuwen, arachnoïditis, paresis en paraplegie.

Oogaandoeningen

Zelden: diplopie.

Hartaandoeningen*

Vaak: bradycardie;

Zelden: cardiac arrest, hartarritmieën.

Bloedvataandoeningen*

Zeer vaak: hypotensie;

Vaak: hypertensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: ademhalingsdepressie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea;

Vaak: braken.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: urineretentie.

* Zie rubriek 4.9 voor details.

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, echter, bij kinderen kunnen vroege tekenen van toxiciteit door plaatselijke verdoving moeilijk te detecteren zijn, wanneer het blok wordt gegeven tijdens sedatie of algemene anesthesie.

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

4.9 Overdosering

Na een onbedoelde intravasculaire injectie, zal het toxische effect binnen enkele seconden tot een paar minuten duidelijk zijn. Bij een overdosering treden de tekenen van toxiciteit verlaat op (15-60 minuten na injectie) als gevolg van de langzamere toename van de bloedconcentraties van het lokaal anestheticum (zie de rubrieken Acute systemische toxiciteit en Behandeling).

Acute systemische toxiciteit

Systemische verschijnselen van toxiciteit kunnen zowel het centrale zenuwstelsel als het hartvaatstelsel betreffen. Dergelijke reacties worden voornamelijk veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van het

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 11 van 16

lokaal anestheticum, die kunnen optreden als gevolg van (toevallige) intravasculaire injectie, overdosering of een uitzonderlijk snelle absorptie uit goed doorbloede gebieden (zie rubriek 4.4). Reacties op het centrale zenuwstelsel zijn voor alle lokaal anesthetica van het amide-type vergelijkbaar, terwijl reacties op het hart meer geneesmiddelspecifiek zijn, zowel in kwantitatief als kwalitatief opzicht. In het algemeen worden verschijnselen van cardiovasculaire toxiciteit voorafgegaan door verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, tenzij de patiënt een algehele anesthesie ondergaat of zwaar is gesedeerd met middelen als benzodiazepinen of barbituraten.

Toxiciteit van het centraal zenuwstelsel treedt geleidelijk op, waarbij de symptomen en verschijnselen geleidelijk in ernst toenemen. De eerste symptomen die worden waargenomen zijn doof gevoel rond de mond, verdoofd gevoel van de tong, licht gevoel in het hoofd, hyperacusis en tinnitus en visusstoornissen. Dysarthie, spiertrekkingen of tremoren zijn ernstiger en kunnen voorafgaan aan het optreden van gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen dienen niet voor neurotisch gedrag te worden gehouden. Vervolgens kunnen bewusteloosheid en gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies volgen, variërend in tijdsduur van enkele seconden tot minuten.

Ten gevolge van toegenomen spieractiviteit en interferentie met de ademhaling treden hypoxie en hypercapnie snel op gedurende de convulsies. In ernstige gevallen kan apneu optreden. Acidose, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie nemen toe en versterken de toxische effecten van lokaal anesthetica.

Herstel volgt op de redistributie van het lokaal anestheticum vanuit het centrale zenuwstelsel gevolgd door metabolisme en excretie. Herstel kan snel zijn, tenzij grote hoeveelheden zijn geïnjecteerd.

Cardiovasculaire toxiciteit duidt op ernstiger situaties en wordt in het algemeen vooraf gegaan door verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel. Prodromale symptomen van het centrale zenuwstelsel kunnen afwezig zijn bij sterk gesedeerde patiënten of patiënten onder algehele anesthesie. Hypotensie, bradycardie, aritmieën en zelfs hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties van lokaal anesthetica, maar in zeldzame gevallen trad cardiac arrest op zonder prodromale effecten op het CZS.


Behandeling

De volgende tegenmaatregelen zijn noodzakelijk:

- onmiddellijke onderbreking van de toediening van Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml
- vrijmaken van de luchtwegen
- zuurstof toedienen; indien noodzakelijk met 100 % zuurstof assiterend of controlerend beademen (in het begin met masker en beademingszakje, pas later met tracheaaltubus); met de zuurstofsubstitutie mag alleen gestopt worden wanneer alle vitale functies genormaliseerd zijn.
- zorgvuldig controleren van bloeddruk, pols en wijde van de pupillen

Verdere mogelijke tegenmaatregelen zijn:

- bij een acuut ernstige daling van de bloeddruk moet het hoofd meteen naar beneden geplaatst worden; een β sympaticomimeticum wordt vervolgens langzaam intraveneus toegediend (b.v. per minuut 10-20 druppels 1mg isoprenaline in 200 ml glucose 5%); tevens is een volumesubstitutie noodzakelijk (b.v. met kristalloïde oplossingen).

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 12 van 16

- bij verhoogde vagotonie (bradycardie) wordt atropine (0,5 tot 1,0 mg iv) toegediend; in het geval van hartstilstand is reanimatie noodzakelijk
- convulsies worden met kleine, herhaaldelijke hoeveelheden van zeer kort werkende barbituraten (b.v. thiopental-natrium 25 tot 50 mg) of met diazepam 5 mg tot 10 mg iv behandeld; de dosis dient tot het moment van zekere controle in fracties te worden gegeven. Er wordt op gewezen dat in principe in de meeste gevallen de voorgeschreven beademing met zuurstof voor bestrijding van convulsies voldoende is. Bij aanhoudende convulsies worden thiopental-natrium (250 mg) en een kortwerkend spierrelaxans (b.v. succinylcholine 1mg/kg lichaamsgewicht) toegediend; en na intuberen met 100% zuurstof beademd. De convulsie-drempelwaarde varieert bij de mens nogal. Als ondergrens wordt 2,2 µg bupivacaïne/ml bloedplasma aangegeven.

Kinderen dienen doses te krijgen die in verhouding staan tot hun leeftijd en gewicht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anesthetica, lokaal, parenteraal, ATC-code: N01BB01.

Bupivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum van het amidetype met zowel anesthetische als analgetische werkzaamheid. In hoge doses geeft het chirurgische anesthesie, terwijl het in lagere doses sensibele blokkade (analgesie) geeft met een minder uitgesproken motorische blokkade.

De werking berust op een verminderde permeabiliteit voor natrium-ionen van de membraan van de zenuwcel. Als gevolg hiervan wordt de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met als resultaat een reversibele plaatselijke gevoelloosheid.


De meest kenmerkende eigenschap van bupivacaïne is de lange werkingsduur. Aanvang en duur van de lokaal anesthetische werking zijn afhankelijk van de plaats van toediening, dosering en het al dan niet aanwezig zijn van een vasoconstrictor. Toevoeging van een vasoconstrictor als adrenaline aan bupivacaïne vertraagt de absorptie vanuit de injectieplaats, waardoor de duur van de anesthesie wordt verlengd.

Lokaal anesthetica kunnen dezelfde effecten hebben op de prikkelbare membranen in de hersenen en het myocard.

Effecten van systemisch circulerende lokaal anesthetica op het hart kunnen omvatten een vertraging van de prikkeldrempel en geleiding, negatieve inotropie, negatieve chronotropie en hypotensie. Deze effecten kunnen in zeldzame gevallen leiden tot hartstilstand.

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml verschillen van de oplossing met hogere concentratie (Bupivacaïne Eugia 7,5 mg/ml) wegens het teweeg brengen van een minder diepe motorische blokkade. De werking van Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml treedt in binnen 15-30 minuten na toediening.

Naar gelang de grootte van de zenuwblokkade houdt de werking ca. 7 uur (kleine zenuwblokkaden) of ca. 12 uur (grote zenuwblokkaden) aan. Bij epidurale anesthesie is de werkingsduur ca. 4 uur. De

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 13 van 16

motorische blokkade is minimaal met Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml en matig met Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De mate van systemische absorptie van bupivacaïne hangt af van de dosering, de toedieningsweg en de mate van vascularisatie van de injectieplaats. Toevoeging van adrenaline aan bupivacaïne kan de piekplasmaconcentratie verminderen, terwijl de tijd tot de piek-plasmaconcentratie gewoonlijk weinig beïnvloed wordt. Het effect varieert met het type blokkade, de dosering en de concentratie.

Bupivacaïne vertoont een complete en bifasische absorptie vanuit de epidurale ruimte met halfwaardetijden in de orde van grootte van respectievelijk 7 minuten en 6 uur. De langzame absorptie is snelheidsbepalend voor de eliminatie van bupivacaïne. Dit verklaart waarom de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na epidurale toediening langer is dan na een intraveneuze toediening.

Distributie

Bupivacaïne heeft een totale plasmaklaring van 0,58 liter/min, verdelingsvolume (steady state) van 73 liter, een terminale halfwaardetijd van 2,7 uur en een intermediaire hepatische extractie ratio van 0,38 na i.v. toediening. Het wordt met name gebonden aan alpha-1-zuur glycoproteïne in plasma, met een plasmabinding van 96%. Klaring van bupivacaïne vindt voornamelijk plaats via metabolisme in de lever en het is gevoeliger voor veranderingen in de intrinsiek hepatische enzymfunctie dan van de doorbloeding van de lever.

Biotransformatie

Bupivacaïne wordt voor het overgrote deel gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door aromatische hydroxylering tot 4-hydroxy-bupivacaïne en N-dealkylering tot PPX (pipercolylxylidine), beide worden gemedieerd door het cytochroom P450 3A4. Ongeveer 1% van de bupivacaïne wordt binnen 24 uur onveranderd in de urine uitgescheiden en ongeveer 5% wordt als de N-gedealkyleerde metaboliet, pipercolylxylidine (PPX) uitgescheiden. De plasmaconcentraties van PPX en 4-hydroxy-bupivacaïne tijdens en na continue toediening van bupivacaïne zijn laag in vergelijking tot die van het oorspronkelijke geneesmiddel.

De farmacologische activiteit van de metabolieten is minder dan die van bupivacaïne.


Bijzondere patiënten

Bij kinderen is de farmacokinetiek vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Een verhoging van het gehalte aan alpha-1-zuur glycoproteïne, zoals postoperatief voor kan komen na grote chirurgische ingrepen, kan aanleiding geven tot een verhoging van de totale bupivacaïneplasmaconcentraties. De vrije, farmacologisch actieve, bupivacaïneconcentratie is voor als na de ingreep gelijk.

Tijdens continue epidurale anesthesie bij jonge kinderen (leeftijden vanaf 6 dagen tot 5,2 maanden) werd een significant hogere plasmaconcentratie aan ongebonden bupivacaïne gerapporteerd dan bij oudere kinderen (leeftijden vanaf 18 maanden tot 9 jaar). Dit werd gekoppeld aan een hoge frequentie van vroege symptomen van systemische toxiciteit.

In beide groepen werden identieke doseringen (mg/kg) gebruikt en dit is waarschijnlijk de reden dat in neonaten hoge plasmaconcentraties aan ongebonden bupivacaïne werden waargenomen.

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 14 van 16

Het verschil tussen de groepen is waarschijnlijk gerelateerd aan een langzamere klaring in jonge kinderen.

De totale plasmaconcentratie aan bupivacaïne nam toe gedurende een 48 uur durende epidurale infusie in neonaten maar de ongebonden concentratie bleef vrijwel onveranderd. Dit is van belang gezien het feit dat de systemische toxiciteit is gerelateerd aan de ongebonden plasmaconcentratie. De plasmaconcentraties van AAG nemen toe postoperatief (als gevolg van de chirurgie), resulterend in een toename van de totale concentratie, maar niet van de ongebonden concentratie.

De totale plasmaconcentraties kunnen misleidend zijn in deze situatie. Het is namelijk de ongebonden concentratie en niet de ongebonden fractie die gerelateerd is aan systemische toxiciteit.

Bupivacaïne passeert gemakkelijk de placenta, waardoor een evenwicht van vrij geneesmiddel zal ontstaan. De graad van plasmabinding is in de foetus lager dan bij de moeder, wat kan resulteren in lagere totale plasmaconcentraties in de foetus dan in de moeder.

Ouderen

In ouderen is een versterkte analgesie, alsmede een versterkte motorische blokkade te verwachten na een epiduraal blokkade met bupivacaïne.

Hoge gehalten aan analgetica in ouderen vormen een verhoogd risico op hypotensie.

Systemische absorptie en dispositie worden niet beïnvloed door leeftijd na epidurale toediening van bupivacaïne. De reden hiervoor is dat het afwijkende klinische profiel van ouderen primair is gerelateerd aan farmacodynamica.

Nier- en leverpatiënten

Normaliter is het niet nodig de dosering bupivacaïne aan te passen voor nier- en leverpatiënten, wanneer het een enkele dosis of een korte behandeling betreft. Slechts een klein gedeelte van de dosis wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In reproductietoxiciteitsstudies is bij ratten en konijnen een verhoogde pre- en postnatale sterfte waargenomen bij doseringen die enkele malen hoger zijn dan de humane maximale dosering. Op basis van conventionele studies met bupivacaïne naar de veiligheid, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, mutageniteit en lokale toxiciteit, werden geen risico's voor mensen gezien anders dan die op basis van de farmacodynamische activiteit van hoge doses bupivacaïne mogen worden verwacht (bijvoorbeeld symptomen van het centraal zenuwstelsel en cardiotoxiciteit).


6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride
natriumhydroxide
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Toevoeging van bupivacaïne aan alkalische oplossingen veroorzaakt het neerslaan van bupivacaïne, aangezien de oplosbaarheid van bupivacaïne bij pH > 6,5 beperkt is.

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 15 van 16

Bupivacaïne mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

De oplossing bevat geen conserveermiddel en is dus alleen voor eenmalig gebruik en dient direct na openen te worden gebruikt

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml:

- glazen ampul à 5 ml: 1 of 5
- glazen flacon met broombutyl stopper à 20 ml en 50 ml.

Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml:

- glazen ampul à 5 ml: 1 of 5
- glazen flacon met broombutyl stopper à 20 ml en 50 ml.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossingen mogen niet langdurig in contact komen met metalen bijv. van naalden of met delen van spuiten, omdat metaalionen in de oplossing aanleiding kunnen geven tot zwelling op de injectieplaats.


Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited
 Vault 14, Level 2, Valletta,
 Waterfront, Floriana
 FRN 1914, Malta

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

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml is in het register ingeschreven onder RVG 20949
 Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml is in het register ingeschreven onder RVG 20950

Bupivacaïne Eugia 2,5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20949	
Bupivacaïne Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie	RVG 20950	
Module 1 Samenvatting van de Productkenmerken		
1.3.1 SmPC		Rev.nr. 2305 Pag. 16 van 16

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2001

Datum van laatste verlenging: 23 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.3 t/m 5.3: 27 juni 2023