

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Chirocaine 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje/koncentrat za raztopino za infundiranje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En mililiter vsebuje 2,5 mg levobupivakaina v obliki levobupivakainijevega klorida.  
Ena ampula vsebuje 25 mg levobupivakaina v 10 ml raztopine.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

6,5 ml raztopine za injiciranje/koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mmol (23 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje/koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina, praktično brez delcev.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

##### Odrasli

##### *Kirurška anestezija:*

- velika, npr. epiduralna (vključno s carskim rezom), intratekalna, periferni živčni blok.
- mala, npr. za lokalno infiltracijo, peribulbarni blok pri očesnih operacijah.

##### *Obvladovanje bolečin:*

- trajna epiduralna infuzija ali uporaba v posamičnih ali večkratnih bolusih za obvladovanje bolečin, zlasti bolečin po operacijah ali za analgezijo med porodom.

##### Pediatrična populacija (mlajši od 12 let)

Analgezija (ilioingvinalni/iliohipogastrični blok).

Pri pediatrični populaciji, mlajši od 6 mesecev, podatkov ni na voljo.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Levobupivakain sme aplicirati samo ustrezno usposobljen in izkušen klinik oz. sme aplikacija potekati samo pod njegovim nadzorstvom.

Spodnja tabela je vodnik za odmerjanje pri pogosteje uporabljenih blokkih. Za analgezijo (npr. za epiduralno uporabo pri obvladovanju bolečin) so priporočljive nižje koncentracije in odmerki. Višje

koncentracije je mogoče uporabiti, kadar je potrebna globoka ali dolgotrajna anestezija z izrazitim motoričnim blokom (npr. za epiduralni ali peribulbarni blok).

Za preprečitev intravaskularnega injiciranja je pred in med injiciranjem potrebna skrbna aspiracija.

Aspiracijo je treba ponoviti pred in med aplikacijo bolusnega odmerka, ki ga je treba injicirati počasi in v zaporednih odmerkih, s hitrostjo 7,5–30 mg/min. Medtem je treba natančno spremljati bolnikove vitalne funkcije in vzdrževati verbalni stik.

Če se pojavijo toksični simptomi, je treba injiciranje takoj prekiniti.

Uporaba levobupivakaina več kot 24 ur ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Največji odmerek

Največji odmerek je treba določiti upoštevaje bolnikovo velikost in telesno stanje, koncentracijo zdravila ter predel in pot uporabe. Možne so individualne razlike v začetku in trajanju bloka. Izkušnje iz kliničnih raziskav kažejo, da se senzorični blok, zadosten za operacijo, pojavi v 10–15 minutah po epiduralni aplikaciji, čas do regresije pa je 6–9 ur.

Največji priporočeni posamični odmerek je 150 mg. Kjer je za daljši poseg potreben dolgotrajen motorični in senzorični blok, utegnejo biti potrebni dodatni odmerki. Največji priporočeni odmerek v 24 urah je 400 mg. Za pooperacijsko obvladovanje bolečin odmerek ne sme preseči 18,75 mg/uro.

#### Porodništvo

Za carski rez se ne sme uporabiti koncentracij, večjih od 5 mg/ml raztopine (glejte poglavje 4.3). Največji priporočeni odmerek je 150 mg.

Za analgezijo z epiduralno infuzijo med porodom odmerek ne sme preseči 12,5 mg/uro.

#### Pediatrična populacija (mlajši od 12 let)

Pri otrocih je največji priporočeni odmerek za analgezijo (ilioingvinalni/iliohipogastrični blok) 1,25 mg/kg/stran.

Varnost in učinkovitost levobupivakaina za druge indikacije pri otrocih nista ugotovljeni.

Pri pediatrični populaciji, mlajši od 6 mesecev, podatkov ni na voljo.

#### Posebne populacije

Oslabeli, starejši ali akutno bolni bolniki morajo dobiti manjše odmerke levobupivakaina, primerne njihovem telesnemu stanju.

Pri obvladovanju pooperacijskih bolečin je treba upoštevati tudi odmerek, uporabljen med operacijo.

Za bolnike z okvaro jeter ni relevantnih podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

**Tabela odmerkov**

|                                                                                                                       | <b>koncentracija<br/>(mg/ml)<sup>1</sup></b> | odmerek                                                                    | motorični blok                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>kirurška anestezija</b>                                                                                            |                                              |                                                                            |                                        |
| <b>epiduralen (počasen)<br/>bolus<sup>2</sup> za operacijo</b>                                                        | 5,0–7,5                                      | 10–20 ml (50–150 mg)                                                       | zmeren do popoln                       |
| <b>epiduralna počasna<br/>injekcija<sup>3</sup> za carski rez</b>                                                     | 5,0                                          | 15–30 ml (75–150 mg)                                                       | zmeren do popoln                       |
| <b>intratekalna</b>                                                                                                   | 5,0                                          | 3 ml (15 mg)                                                               | zmeren do popoln                       |
| <b>periferni živec</b>                                                                                                | 2,5–5,0                                      | 1–40 ml (2,5–150 mg maks.)                                                 | zmeren do popoln                       |
| <b>oftalmični (peribulbarni<br/>blok)</b>                                                                             | 7,5                                          | 5–15 ml (37,5–112,5 mg)                                                    | zmeren do popoln                       |
| <b>lokalna infiltracija<br/>(ilioingvinalni /<br/>iliohipogastrični blok)<br/>pri otrocih &lt; 12 let<sup>4</sup></b> | 2,5<br>5,0                                   | 0,50 ml/kg/stran (1,25 mg/kg/stran)<br>0,25 ml/kg/stran (1,25 mg/kg/stran) | ne pride v poštev<br>ne pride v poštev |
| <b>lokalna infiltracija<br/>- odrasli</b>                                                                             | 2,5                                          | 1–60 ml (2,5–150 mg maks.)                                                 | ne pride v poštev                      |
| <b>obvladovanje bolečin<sup>5</sup></b>                                                                               |                                              |                                                                            |                                        |
| <b>porodna analgezija<br/>(epiduralni bolus<sup>6</sup>)</b>                                                          | 2,5                                          | 6–10 ml (15–25 mg)                                                         | minimalen do<br>zmeren                 |
| <b>porodna analgezija<br/>(epiduralna infuzija)</b>                                                                   | 1,25 <sup>7</sup>                            | 4–10 ml/uro (5–12,5 mg/uro)                                                | minimalen do<br>zmeren                 |
| <b>pooperacijske bolečine</b>                                                                                         | 1,25 <sup>7</sup><br>2,5                     | 10–15 ml/uro (12,5–18,75 mg/uro)<br>5–7,5 ml/uro (12,5–18,75 mg/uro)       | minimalen do<br>zmeren                 |

<sup>1</sup> Levobupivakain raztopina za injiciranje/koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v raztopinah po 2,5, 5,0 in 7,5 mg/ml.

<sup>2</sup> V obdobju 5 minut (glejte tudi besedilo).

<sup>3</sup> Dana v 15–20 minutah.

<sup>4</sup> Pri pediatrični populaciji, mlajši od 6 mesecev, podatkov ni na voljo.

<sup>5</sup> Kadar se levobupivakain uporablja z drugimi zdravili, npr. opioidi za obvladovanje bolečin, je treba odmerek levobupivakaina zmanjšati in zaželena je uporaba manjše koncentracije (npr. 1,25 mg/ml).

<sup>6</sup> Najmanjši priporočeni interval med intermitentnimi injekcijami je 15 minut.

<sup>7</sup> Za informacije o redčenju glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Upoštevati je potrebno splošne kontraindikacije za regionalno anestezijo, ki veljajo ne glede na uporabljeni lokalni anestetik.
- Znana preobčutljivost za lokalne anestetike amidnega tipa.
- Intravenska regionalna anestezija (Bierov blok).
- Huda hipotenzija, npr. kardiogeni ali hipovolemični šok (glejte poglavje 4.4).
- Paracervikalni blok v porodništvu (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vse oblike lokalne in regionalne anestezije z levobupivakainom je treba izvajati v dobro opremljenih ustanovah, anestezijo pa mora dati osebje, ki je usposobljeno in izkušeno na področju potrebnih anestezioloških postopkov ter je sposobno diagnosticirati in zdraviti morebitne neželene učinke.

Levobupivakain je treba uporabljati previdno pri bolnikih s prizadeto srčno-žilno funkcijo (glejte poglavje 4.3). Znani so primeri hude bradikardije, hipotenzije in dihalne stiske s srčnim zastojem (nekateri so lahko tudi usodni).

Iz obdobja trženja zdravila so poročali o hondrolizi pri bolnikih, ki so po operaciji prejeli intraartikularno nepretrgano infuzijo lokalnega anestetika. Večina primerov hondrolize, o katerih so poročali, je vključevalo ramenski sklep. Zaradi več dejavnikov, ki prispevajo k temu, in nedoslednosti v znanstveni literaturi glede mehanizma delovanja, vzročnost ni bila potrjena. Intraartikularna nepretrgana infuzija ni odobrena indikacija za levobupivakain.

Pri intratekalni ali epiduralni aplikaciji lokalnega anestetika v centralni živčni sistem lahko pri bolnikih z že obstoječimi centralno-živčnimi boleznimi pride do teh bolezenskih stanj. Zato je pri teh bolnikih potrebna klinična presoja ob nameravani epiduralni ali intratekalni anesteziji.

#### Epiduralna anestezija

Med epiduralno uporabo levobupivakaina je treba koncentrirane raztopine (0,5–0,75 %) aplicirati z dodajanjem od 3- do 5-ml odmerkov; med odmerki mora miniti dovolj časa, da je mogoče odkriti toksične manifestacije naključnega intravaskularnega ali intratekalnega injiciranja. Če je treba injicirati velik odmerek, npr. pri epiduralnem bloku, je priporočljivo dati testni odmerek 3–5 ml lidokaina z adrenalinom. Naključno intravaskularno injiciranje je mogoče prepoznati po prehodni pospešitvi srčnega utripa, naključno intratekalno injiciranje pa po znakih spinalnega bloka. Aspiracijo z brizgo je treba opraviti tudi pred in med vsakim dodatnim injiciranjem pri stalnih (intermitentnih) katetriških postopkih. Intravaskularno injiciranje je možno, tudi če so aspiracije za kri negativne. Pri epiduralni anesteziji je pred uporabo celotnega odmerka priporočljivo aplicirati poskusni odmerek in spremljati njegove učinke.

Epiduralna anestezija s katerimkoli lokalnim anestetikom lahko povzroči hipotenzijo in bradikardijo. Vsi bolniki morajo imeti nastavljeno intravensko linijo. Zagotoviti je treba razpoložljivost ustreznih tekočin, vazopresorjev, anestetikov z antikonvulzivnimi lastnostmi, mišičnih relaksantov in atropina, opreme za reanimacijo in strokovnega znanja (glejte poglavje 4.9).

#### Epiduralna analgezija

V obdobju, ko je zdravilo že na trgu, so poročali o sindromu Cauda Equina in o neželenih učinkih, ki so značilni za nevrotoksičnost (glejte poglavje 4.8). Ti so bili začasno povezani z uporabo

levobupivakaina več kot ali vsaj 24 ur epiduralne analgezije. Ti neželeni učinki so bili hujši in so v nekaterih primerih pustili trajne posledice, če se je levobupivakain uporabljal več kot 24 ur. Zato je potrebno infuzijo levobupivakaina, ki bi presegla obdobje 24 ur, uporabljati previdno in le v primeru, ko so koristi bolnika večje od tveganja.

Nujno je potrebno opraviti aspiracijo krvi in cerebrospinalne tekočine (kjer je to primerno) pred injiciranjem kateregakoli lokalnega anestetika, tako pred prvim, kot tudi pred vsakim nadaljnjim odmerkom, v izogib intravaskularne ali intratekalne injekcije. Negativna aspiracija ne zagotavlja, da ne bo potrebna intravaskularna ali intratekalna injekcija. Levobupivakain je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo druge lokalne anestetike ali učinkovine, ki so strukturno podobne amidnemu tipu lokalnih anestetikov, ker so toksični učinki teh zdravil aditivni.

#### Obsežnejši regionalni živčni bloki

Bolnik mora imeti nastavljeno intravensko infuzijo tekočine po stalnem katetru, da je zagotovljena delujoča intravenska linija. Da bi se izognili visoki plazemski koncentraciji in resnim neželenim učinkom, je treba uporabljati najmanjše odmerjanje lokalnega anestetika, ki zagotovi učinkovito anestezijo. Hitremu injiciranju velike količine raztopine lokalnega anestetika se je treba izogniti; kadar je le mogoče, je treba uporabiti deljene odmerke (tj. dodajanje odmerkov).

#### Uporaba v predelu glave in vratu

Majhni odmerki lokalnih anestetikov, injicirani v predel glave in vratu (vključno z retrobulbarnim in dentalnim blokom ter blokom cervikotorakalnega ganglija), lahko povzročijo neželene učinke, podobne sistemskim toksičnim učinkom, kakršni spremljajo naključno intravaskularno injiciranje večjih odmerkov. Postopek injiciranja zahteva skrajno natančnost. Reakcije so lahko posledica intraarterijskega injiciranja lokalnega anestetika z retrogradnim tokom v možganski obtok. Lahko so tudi posledica predrtja duralne ovojnice vidnega živca pri retrobulbarnem bloku z difuzijo kateregakoli lokalnega anestetika po subduralnem prostoru do mezencefalona. Bolnike, ki dobijo takšne bloke, je treba nenehno opazovati ter nadzirati njihov obtok in dihanje. Na takojšnjo razpolago morata biti reanimacijska oprema in osebje za zdravljenje neželenih učinkov.

#### Uporaba pri očesnih operacijah

Zdravniki, ki izvajajo retrobulbarne bloke, se morajo zavedati, da so bili po injiciranju lokalnega anestetika opisani primeri zastoja dihanja. Tako kot pri vseh drugih regionalnih postopkih je treba pred retrobulbarnim blokom zagotoviti, da so nemudoma na voljo oprema, zdravila in osebje za obvladanje zastoja ali depresije dihanja, konvulzij ter stimulacije ali depresije srca. Tako kot pri drugih anestezioloških postopkih je treba bolnike po oftalmičnih blokkih stalno spremljati glede znakov teh neželenih učinkov.

#### Posebne populacije

*Oslabeli, starejši ali akutno bolni bolniki:* levobupivakain je treba previdno uporabljati pri oslabeledih, starejših ali akutno bolnih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

*Okvare jeter:* ker se levobupivakain presnavlja v jetrih, ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih z boleznimi jeter ali zmanjšanim pretokom krvi skozi jetra, npr. pri alkoholikih ali bolnikih s cirozo (glejte poglavje 5.2).

#### Natrij

To zdravilo vsebuje 0,15 mmol (3,5 mg) natrija na 1 ml raztopine za injiciranje/koncentrata za raztopino za infundiranje. Pri jemanju odmerkov, enakih oz. večjih od 6,5 ml, je treba upoštevati, da vsebnost natrija presega 1 mmol (23 mg). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Raziskave *in vitro* kažejo, da presnovno levobupivakaina posredujeta izoobliki CYP3A4 in CYP1A2. Čeprav kliničnih raziskav ni bilo, je mogoče, da na presnovno levobupivakaina vplivajo zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) in zaviralci CYP1A2 (npr. metilksantini).

Levobupivakain je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki dobivajo antiaritmike z lokalno anestetičnim delovanjem, npr. meksiletin, ali antiaritmike iz III. skupine, ker so lahko njegovi toksični učinki in toksični učinki teh zdravil aditivni.

Kliničnih raziskav za oceno levobupivakaina v kombinaciji z adrenalinom ni bilo.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Raztopine levobupivakaina so kontraindicirane za paracervikalni blok v porodništvu. Glede na izkušnje z bupivakainom se lahko po paracervikalnem bloku pojavi fatalna bradikardija pri plodu (glejte poglavje 4.3).

Za levobupivakain ni kliničnih podatkov o izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Študije na živalih ne nakazujejo teratogenih učinkov, pokazale pa so embrio-fetalne toksične učinke ob ravni sistemske izpostavljenosti v enakem območju, kot je doseženo med klinično uporabo (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Zato se levobupivakaina med zgodnjo nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nedvomno potreben.

Kljub temu so dosedanje klinične izkušnje z bupivakainom v porodniški kirurgiji (ob donošenosti oz. za porod) obsežne in niso pokazale fetotoksičnega učinka.

##### Dojenje

Podatkov o izločanju levobupivakaina v materino mleko ni. Levobupivakain sicer verjetno v zelo majhni meri, tako kot bupivakain, prehaja v materino mleko. Dojenje po lokalni anesteziji je možno.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu levobupivakaina na plodnost pri ljudeh ni.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Levobupivakain ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler učinki anestezije in neposredni učinki operacije ne minejo.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so pri lokalnih anestetikih amidnega tipa redki, vendar se lahko pojavijo kot posledica prevelikega odmerjanja ali nenamerne intravaskularnega injiciranja in so lahko resni.

Alergijske reakcije so redke in se lahko pojavijo kot posledica preobčutljivosti za lokalni anestetik. Te reakcije so opredeljene z znaki, kot so urtikarija, pruritus, eritem, angionevrotični edem (vključno z edemom larinksa), tahikardija, kihanje, navzeja, bruhanje, omotica, sinkopa, čezmerno potenje, zvišana telesna temperatura in možno tudi simptomatika podobna anafilaksiji (vključno s hudo hipotenzijo). Opisana je bila navzkrižna preobčutljivost za lokalne anestetike amidnega tipa (glejte poglavje 4.3).

Naključno intratekalno injiciranje lokalnih anestetikov lahko povzroči zelo visoko spinalno anestezijo; spremljajo jo lahko apneja, huda hipotenzija in izguba zavesti.

Učinki na osrednje živčevje: omrtnost jezika, raztresenost, omotica, zamegljen vid in trzanje mišic, ki jim sledijo zaspanost, konvulzije, nezavest in lahko zastoj dihanja.

Srčnožilni učinki so povezani z depresijo prevodnega sistema srca ter z zmanjšanjem vzdražnosti in krčljivosti miokarda. Posledice so zmanjšan minutni volumen srca, hipotenzija in EKG spremembe v smislu srčnega bloka oz. bradikardije ali prekatnih tahiaritmij, ki lahko povzročijo zastoj srca. Ponavadi se pred tem pojavijo izraziti toksični učinki na osrednjem živčevju, tj. konvulzije, v redkih primerih pa lahko pride do zastoja srca tudi brez prodromov s strani osrednjega živčevja.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

Zelo pogosti:  $\geq 1/10$

Pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$

Redki:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$

Zelo redki:  $< 1/10.000$

Neznani: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

| ORGANSKI SISTEM                                              | POGOSTNOST   | NEŽELENI UČINEK                                                           |
|--------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                         | Zelo pogosti | Anemija                                                                   |
| Bolezni živčevja                                             | Pogosti      | Omotica<br>Glavobol                                                       |
| Srčne bolezni                                                | Zelo pogosti | Hipotenzija                                                               |
| Bolezni prebavil                                             | Zelo pogosti | Navzeja                                                                   |
|                                                              | Pogosti      | Bruhanje                                                                  |
| Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju | Pogosti      | Plodova stiska                                                            |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije              | Pogosti      | Bolečine v hrbtu<br>Zvišana telesna temperatura<br>Pooperacijske bolečine |

Najpogostejši neželeni učinki, poročani v kliničnih preskušanjih ne glede na vzročnost, so prikazani v zgornji tabeli.

Nevrološke okvare so redka, a dobro znana posledica regionalne in še zlasti epiduralne in spinalne anestezije. Nastanejo lahko zaradi neposredne poškodbe hrbtenjače ali spinalnih živcev, sindroma sprednje spinalne arterije, injiciranja dražeče snovi ali injiciranja nesterilne raztopine. Zaradi tega se lahko pojavijo omejeni predeli parestezij ali anestezije, motorična šibkost, izguba sfinktrskega nadzora in paraplegija. Redko so te posledice lahko trajne.

#### Poročila iz obdobja trženja

Poročali so o anafilaksiji. Pri naključni intravenski aplikaciji so se redko pojavili primeri konvulzij. Poročali so o daljši oslabeledosti ali senzoričnih motnjah, nekatere od njih so lahko dolgotrajne. Vendar je težko določiti, ali so ti učinki posledica toksičnosti zdravila ali neprepoznanih zapletov med operacijo ali drugih mehanskih faktorjev kot je vstavev katetra oziroma rokovanje z njim. Redko se pojavijo sindrom kaude ekvine ali znaki in simptomi potencialne poškodbe baze hrbtenjače oziroma korenin spinalnih živcev (vključno s šibkostjo spodnjih ekstremitet ali paralizo, izgubo nadzora črevesja in/ali mehurja, priapizmo). Ti neželeni učinki so bili hujši in v nekaterih primerih niso izginili, če se je levobupivakain vnašal več kot 24 ur (glejte poglavje 4.4). Vendar je težko

določiti, ali so ti učinki posledica zdravila, ali mehanske poškodbe hrbtenjače ali korenin spinalnih živcev, ali zbiranja krvi na bazi hrbtenjače.

Redko se pojavi prehodni Hornerjev sindrom (ptoza, mioza, enoftalmus, enostransko potenje in/ali zardevanje). Ta učinek izgine po prekinitvi terapije.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0) 8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Naključno intravaskularno injiciranje lokalnih anestetikov ima lahko takojšnje toksične učinke. V primeru prevelikega odmerjanja lahko zdravilo doseže največjo koncentracijo v plazmi šele 2 uri po aplikaciji, odvisno od mesta injiciranja; znaki toksičnosti so zaradi tega lahko zapozneli. Učinki zdravila se lahko podaljšajo.

Sistemske neželeni učinki po prevelikem odmerjanju ali naključnem intravaskularnem injiciranju dolgo delujočih lokalnih anestetikov obsegajo učinke na osrednje živčevje in srčnožilne učinke.

#### Učinki na osrednje živčevje

Konvulzije je treba takoj zdraviti z intravenskim tiopentonom ali diazepamom, titriranim kot je potrebno. Tiopenton in diazepam zavirata tudi osrednje živčevje, dihanje in delovanje srca. Njuna uporaba zato lahko povzroči apnejo. Živčnomišične blokatorje se sme uporabiti le, če klinik zmore vzdrževati prehodne dihalne poti in voditi popolnoma paraliziranega bolnika.

Brez takojšnjega zdravljenja lahko konvulzije s posledičnima hipoksijo in hiperkarbijo ter depresija miokarda, ki se razvije zaradi učinkov lokalnega anestetika na srce, povzročijo motnje srčnega ritma, prekatno fibrilacijo ali zastoj srca.

#### Srčnožilni učinki

Hipotenzijo je mogoče preprečiti ali ublažiti s predhodnim dajanjem tekočine in/ali uporabo vazopresorjev. Če se hipotenzija pojavi, jo je treba zdraviti z intravenskimi kristaloidi, koloidi in/ali zaporedjem odmerkov vazopresorja, npr. efedrina 5–10 mg. Hitro je treba zdraviti vse morebitne sočasne vzroke hipotenzije.

Če se pojavi huda bradikardija, je ponavadi mogoče sprejemljivo srčno frekvenco obnoviti z 0,3–1,0 mg atropina.

Motnje srčnega ritma je treba zdraviti, kot je potrebno, v primeru prekatne fibrilacije pa je treba uporabiti elektrokonverzijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Lokalni anestetiki, amidi. Oznaka ATC: N01BB10.



Levobupivakain je dolgo delujoč lokalni anestetik in analgetik. Zavre živčno prevajanje v senzoričnih in motoričnih živcih, predvsem z delovanjem na napetostno občutljive natrijeve kanale na celični membrani, zavre pa tudi kalijeve in kalcijeve kanale. Poleg tega levobupivakain ovira prenos in prevajanje impulzov v drugih tkivih, pri čemer so za pojav kliničnih neželenih učinkov najpomembnejši učinki na srce in ožilje in osrednje živčevje.

Odmerek levobupivakaina za injekcije se izraža kot baza, odmerek racematnega bupivakaina pa kot kloridna sol. Zaradi tega je v raztopinah levobupivakaina približno 13 % več učinkovine kot pri bupivakainu. V kliničnih raziskavah je imel levobupivakain v enakih nominalnih koncentracijah podoben kliničen učinek kot bupivakain.

V klinični farmakološki raziskavi, v kateri so uporabili model bloka ularnega živca, je bil levobupivakain ekvipotenten bupivakainu.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

V raziskavah pri ljudeh je distribucijska kinetika levobupivakaina po intravenski uporabi v bistvu enaka kot pri bupivakainu. Koncentracija levobupivakaina v plazmi po terapevtski aplikaciji je odvisna od odmerka in pa od poti aplikacije, ker na absorpcijo z mesta uporabe vpliva vaskularnost tkiva.

V klinični farmakološki raziskavi, v kateri so intravensko aplicirali 40 mg levobupivakaina, je bil  $C_{maks}$   $1,4 \pm 0,2$  mikrogramov/ml in  $AUC$   $70 \pm 27$  mikrogramov.min/ml.

Po epiduralni uporabi 75 mg (0,5 %) in 112,5 mg (0,75 %) ter po odmerkih 1 mg/kg (0,25 %) in 2 mg/kg (0,5 %), uporabljenih za blok brahialnega pleteža, sta bila povprečni  $C_{maks}$  in  $AUC_{(0-24h)}$  levobupivakaina približno sorazmerna odmerku. Po epiduralni uporabi 112,5 mg (0,75 %) je bila povprečna vrednost  $C_{maks}$  0,58 mikrogramov/ml in povprečna vrednost  $AUC$  3,56 mikrogramov.h/ml.

### Porazdelitev

Vezava levobupivakaina na beljakovine v plazmi pri človeku je bila ocenjena *in vitro*. Ugotovljeno je bilo, da je v območju koncentracij med 0,1 in 1,0 mikrogramov/ml več kot 97 %.

Volumen distribucije po intravenski uporabi je bil 67 litrov.

### Biotransformacija

Levobupivakain se izdatno presnavlja in nespremenjeni levobupivakain se z urinom ne izloča. Levobupivakain se izdatno presnovi in v urinu in blatu ga ni najti nespremenjenega. 3-hidroksilevobupivakain, glavni presnovek levobupivakaina, se izloči v urinu v obliki konjugatov glukuronske kisline in sulfatnega estra. Raziskave *in vitro* so pokazale, da izooblika CYP3A4 posreduje presnovo levobupivakaina v dezbutillevobupivakain, izooblika CYP1A2 pa v 3-hidroksilevobupivakain. Te raziskave tudi kažejo, da je presnova levobupivakaina podobna presnovi bupivakaina.

Povprečni celotni plazemski očistek in terminalni razpolovni čas levobupivakaina po intravenski infuziji sta bila 39 litrov/h in 1,3 h.

Dokazov o racemizaciji levobupivakaina *in vivo* ni.

### Izločanje

V klinični farmakološki raziskavi, v kateri so intravensko aplicirali 40 mg levobupivakaina, je bil povprečni razpolovni čas približno  $80 \pm 22$  min.

Po intravenski uporabi se je levobupivakain izločal kvantitativno. V povprečju se ga je v 48 urah skupaj izločilo 95 %; v urinu 71 % in v blatu 24 %.

Podatkov za bolnike z okvaro jeter ni (glejte poglavje 4.4).

Podatkov za bolnike z okvaro ledvic ni.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V raziskavi embrio-fetalne toksičnosti pri podganah so med sistemsko izpostavljenostjo v območju, ki ustreza doseženi koncentraciji med klinično uporabo, ugotovili večjo incidenco razširjenega ledvičnega meha, razširjenih sečevodov, razširjenja olfaktornega ventrikla in dodatnih torakolumbalnih reber. Z zdravljenjem povezanih malformacij ni bilo.

Levobupivakain v standardni skupini preskusov mutagenosti in klastogenosti ni bil genotoksičen. Testiranja karcinogenosti niso bila opravljena.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Natrijev klorid,  
natrijev hidroksid za uravnavanje pH,  
klorovodikova kislina za uravnavanje pH,  
voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Z alkalnimi raztopinami razredčeni levobupivakain se lahko obori, zato se ga ne sme redčiti ali uporabljati sočasno z injekcijami natrijevega hidrogenkarbonata. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila, kot je pakirano za prodajo: 3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju: Zdravilo je treba uporabiti takoj.

Rok uporabnosti po razredčenju z 0,9% raztopino natrijevega klorida: Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 7 dni pri temperaturi od 20 do 22°C. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo s klonidinom, morfinom ali fentanilom sta dokazani za 40 ur pri temperaturi od 20 do 22°C.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Raztopina je polnjena v translucentne polipropilenske ampule.

Pakiranje: škatla z 10 ampulami iz polipropilena z 10 ml raztopine.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Samo za enkratno uporabo. Neporabljeni raztopino zavrzite.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Raztopino/razredčenje je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabiti smete le bistro raztopino brez vidnih delcev.

Standardne raztopine levobupivakaina je treba razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida in upoštevajte aseptičen postopek.

Dokazano je, da so z levobupivakainom v 0,9 % raztopini natrijevega klorida kompatibilni klonidin 8,4 µg/ml, morfin 0,05 mg/ml in fentanil 4 µg/ml.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Dolenjska cesta 242c

1000 Ljubljana

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/04/00374/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 06.01.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 05.05.2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

01.09.2017