POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levobupivakain Kabi 5,0 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5,0 mg levobupivakaina v obliki levobupivakainijevega klorida.
Ena 10 ml ampula vsebuje 50 mg levobupivakaina v obliki levobupivakainijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
To zdravilo vsebuje 3,6 mg natrija na mililiter, kar je enako 0,18 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje
bistra, brezbarvna raztopina
pH: 4,0-6,0
osmolarnost: 271-372 mosmol/l

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli in mladostniki (stari 12 let in več)
Kirurška anestezija

- velika, npr. epiduralna (vključno za carski rez), intratekalna, perinevralna (periferni živčni blok).
- mala, npr. infiltracija (vključno s peribulbarnim blokom pri očesnih operacijah).

Obvladovanje bolečin

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

Otroci (mlajši od 12 let)
Analgezija: perinevralna (ilioingvinalni/iliohipogastrični blok).

Za pediatrično populacijo, mlajšo od 6 mesecev, ni razpoložljivih podatkov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Levobupivakain sme dajati samo ustrezno usposobljen in izkušen zdravnik oz. sme dajanje potekati samo pod njegovim nadzorom.

Odmerjanje
Spodnja preglednica je vodilo za odmerjanje pri pogosteje uporabljenih blokih. Za analgezijo (npr. epiduralna uporaba pri obvladovanju bolečin) so priporočljive manjše koncentracije in odmerki. Večje koncentracije je mogoče uporabiti, kadar je potrebna globoka ali dolgotrajna anestezija z izrazitim

motoričnim blokom (npr. epiduralni ali peribulbarni blok). Za preprečitev intravaskularnega injiciranja je pred in med injiciranjem priporočljiva skrbna aspiracija.

Izkušenj o varnosti zdravljenja z levobupivakainom, ki je daljše od 24 ur, je malo. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje za hude nevrološke zaplete, je potrebno bolnika in trajanje zdravljenja z levobupivakainom skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Največji odmerek
Največji odmerek je potrebno določiti upoštevaje bolnikovo velikost in telesno stanje, skupaj s 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, potreben za operacijo, pojavi v 10-15 minutah po epiduralni aplikaciji, čas do regresije pa je 6-9 ur.

Največji priporočeni enkratni 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/h.

Porodništvo
Za carski rez se ne sme uporabiti koncentracij, večjih od 5,0 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/h.

Pediatrična populacija
Pri otrocih (mlajših od 12 let) je največji priporočeni odmerek za analgezijo (ilioingvinalni/iliohipogastrični blok) 1,25 mg/kg/stran.
Največji odmerek je potrebno prilagoditi glede na bolnikovo/otrokovo velikost, telesno zgradbo in telesno stanje.
Varnost in učinkovitost levobupivakaina za druge indikacije pri otrocih nista bili dokazani.

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

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

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

Preglednica odmerkov

Odrasli in mladostniki (stari 12 let in več)

	koncentracija (mg/ml)[1]	**odmerek**	**motorični blok**
kirurška anestezija			
epiduralni (počasni) bolus[2] za operacijo - odrasli	5,0-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	zmeren do popoln
epiduralna počasna injekcija[3] za carski rez	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	zmeren do popoln
intratekalna	5,0	3 ml (15 mg)	zmeren do popoln
periferni živec	2,5-5,0	1-40 ml (2,5-150 mg maks.)	zmeren do popoln
oftalmični (peribulbarni blok)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	zmeren do popoln
lokalna infiltracija - odrasli	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg maks.)	ne pride v poštev
obvladovanje bolečin[4]			

porodna analgezija (epiduralni bolus[5])	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	minimalen do zmeren
porodna analgezija (epiduralna infuzija)	1,25[6]	4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)	minimalen do zmeren
pooperacijske bolečine	1,25[6] 2,5	10-15 ml/h (12,5-18,75 mg/h) 5-7,5 ml/h (12,5–18,75 mg/h)	minimalen do zmeren

[1] Levobupivakain raztopina za injiciranje/infundiranje je na voljo v raztopinah po 2,5, 5,0 in 7,5 mg/ml.
[2] V obdobju 5 minut (glejte tudi besedilo).
[3] Dana v 15-20 minutah.
[4] Kadar se levobupivakain uporablja skupaj z drugimi zdravili npr. opioidi za obvladovanje bolečin, je potrebno odmerek levobupivakaina zmanjšati in zaželena je uporaba manjše koncentracije (npr. 1,25 mg/ml).
[5] Najmanjši priporočeni interval med intermitentnimi injekcijami je 15 minut.
[6] Za informacije o redčenju glejte poglavje 6.6.

Pediatrična populacija (mlajši od 12 let)

	koncentracija (mg/ml)[1]	**odmerek**	**motorični blok**
ilioingvinalni/ iliohipogastrični blok pri otrocih < 12 let[2]	2,5 5,0	0,5 ml/kg/stran (1,25 mg/kg/stran) 0,25 ml/kg/stran (1,25 mg/kg/stran)	ne pride v poštev

[1] Levobupivakain raztopina za injiciranje/infundiranje je na voljo v raztopinah po 2,5, 5,0 in 7,5 mg/ml.
[2] Za pediatrično populacijo, mlajšo od 6 mesecev, ni razpoložljivih podatkov.

Način uporabe
Zdravilo Levobupivakain Kabi 5,0 mg/ml je namenjeno za epiduralno, intratekalno in perinevralno uporabo (periferni živčni blok) ter za infiltracijo (vključno s peribulbarno uporabo) (glejte preglednico odmerkov zgoraj).

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

Če se pojavijo toksični simptomi, je potrebno infundiranje nemudoma končati.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Upoštevati je potrebno splošne kontraindikacije za regionalno anestezijo, ki veljajo ne glede na uporabljen lokalni anestetik.

Raztopine levobupivakaina so kontraindicirane pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na levobupivakain, lokalne anestetike amidnega tipa ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.8).

Raztopine levobupivakaina so kontraindicirane pri intravenski regionalni anesteziji (Bierov blok).

Raztopine levobupivakaina so kontraindicirane pri bolnikih s hudo hipotenzijo, npr. pri kardiogenem ali hipovolemičnem šoku.

Raztopine levobupivakaina so kontraindicirane za paracervikalni blok v porodništvu (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Levobupivakain lahko povzroči akutne alergijske reakcije, kardiovaskularne dogodke in nevrološke poškodbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z okvarjenim kardiovaskularnim delovanjem, npr. z resnimi srčnimi aritmijami, je treba levobupivakain za regionalno anestezijo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.3).

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

Epiduralna anestezija

Med epiduralno uporabo levobupivakaina je potrebno koncentrirane raztopine (0,5-0,75 %) aplicirati z dodajanjem od 3 do 5 ml odmerkov; med odmerki pa mora miniti dovolj časa, da je mogoče odkriti toksične manifestacije naključnega intravaskularnega ali intratekalnega injiciranja. Znani so primeri hude bradikardije, hipotenzije in dihalne stiske s srčnim zastojem (nekateri so lahko tudi smrtni), v povezavi z lokalnimi anestetiki, vključno z levobupivakainom. Če je potrebno injicirati velik odmerek, npr. pri epiduralnem bloku, je priporočljivo dati testni odmerek od 3 do 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 potrebno opraviti tudi pred in med vsakim dodatnim injiciranjem pri stalnih (intermitentnih) katetrskih 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 katerim koli lokalnim anestetikom lahko povzroči hipotenzijo in bradikardijo. Vsi bolniki morajo imeti nastavljeno intravensko linijo. Zagotoviti je potrebno razpoložljivost ustreznih tekočin, vazopresorjev, anestetikov z antikonvulzivnimi lastnostmi, mišičnih relaksantov in atropina, opreme za reanimacijo ter strokovnega znanja (glejte poglavje 4.9).

Epiduralna analgezija

Po prihodu zdravila na trg so poročali o sindromu kavde ekvine in o neželenih učinkih, ki so značilni za nevrotoksičnost (glejte poglavje 4.8). Ti so bili začasno povezani z uporabo levobupivakaina za epiduralno analgezijo vsaj 24 ur ali več. 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 potrebno je opraviti aspiracijo krvi in cerebrospinalne tekočine (kjer je to primerno) pred injiciranjem katerega koli lokalnega anestetika, tako pred prvim, kot tudi pred vsakim nadaljnjim odmerkom, v izogib intravaskularni ali intratekalni injekciji. Kljub temu pa negativna aspiracija ne zagotavlja, da ni prišlo do intravaskularnega ali intratekalnega injiciranja. Levobupivakain je treba 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 velikim plazemskim koncentracijam in resnim neželenim učinkom, je potrebno uporabljati najmanjši odmerek lokalnega anestetika, ki zagotovi učinkovito anestezijo. Hitremu injiciranju velikih količin raztopine lokalnega anestetika se je

potrebno izogniti; kadar je le mogoče, je potrebno 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 katerega koli lokalnega anestetika po subduralnem prostoru do mezencefalona. Bolnike, ki dobijo takšne bloke, je potrebno nenehno opazovati ter spremljati njihov obtok in dihanje. Za zdravljenje neželenih učinkov morata biti reanimacijska oprema in osebje takoj na razpolago.

Uporaba pri očesnih operacijah
Zdravniki, ki izvajajo retrobulbarne bloke, se morajo zavedati, da obstajajo poročila o primerih zastoja dihanja po injiciranju lokalnega anestetika. Tako kot pri vseh drugih regionalnih postopkih je potrebno pred retrobulbarnim blokom zagotoviti, da so nemudoma na voljo oprema, zdravila in osebje za obvladovanje zastoja ali depresije dihanja, konvulzij ter stimulacije ali depresije srca. Tako kot pri drugih anesteziooloških postopkih je potrebno bolnike po oftalmičnih blokih stalno spremljati glede znakov teh neželenih učinkov.

Hondroliza
Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih hondrolize pri bolnikih, ki so po operacijah prejemali stalno intraartikularno infuzijo lokalnih anestetikov. V večini opisanih primerov se je hondroliza pojavila v ramenskem sklepu. Zaradi številnih dejavnikov, ki pripomorejo k hondrolizi, in zaradi razhajanj o mehanizmu delovanja v znanstveni literaturi vzročnost ni bila ugotovljena. Stalna intraartikularna infuzija ni odobrena indikacija za levobupivakain.

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Raziskave *in vitro* kažejo, da presnova levobupivakaina poteka z izooblikama CYP3A4 in CYP1A2. Čeprav kliničnih raziskav ni bilo, je mogoče, da na presnovo levobupivakaina vplivajo zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) in zaviralci CYP1A2 (npr. metilksantini).

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

Nobena klinična raziskava za oceno levobupivakaina v kombinaciji z adrenalinom ni bila zaključena.

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 fetalna bradikardija (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 sistemski izpostavljenosti v enakem območju, kot je dosežena pri klinični uporabi (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. pri porodu) obsežne in niso pokazale fetotoksičnega učinka.

Dojenje
Ni znano, ali se levobupivakain ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.
Tako kot bupivakain tudi levobupivakain verjetno v zelo majhni meri prehaja v materino mleko.
Dojenje po lokalni anesteziji je možno.

Plodnost
Ni podatkov oziroma je na voljo samo malo podatkov, s katerimi bi ocenili vpliv levobupivakaina na plodnost.

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 strojev, dokler učinki anestezije in neposredni učinki operacije ne minejo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki levobupivakaina se skladajo z neželenimi učinki, znanimi za skupino zdravil, v katero spada. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so hipotenzija, navzea, anemija, bruhanje, omotica, glavobol, povišana telesna temperatura (pireksija), pooperacijske bolečine, bolečina v hrbtu in plodova stiska pri uporabi v porodništvu (glejte spodnjo preglednico).

Naslednja preglednica navaja neželene učinke, o katerih so poročali spontano ali so jih opažali v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki zdravila so pri vsakem organskem sistemu razvrščeni po pogostnosti, označeni po naslednjem dogovoru:
zelo pogosti (≥ 1/10);
pogosti (≥ 1/100 do < 1/10);
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	neznana	alergijske reakcije (v resnih primerih anafilaktični šok)
	neznana	preobčutljivost
Bolezni živčevja	pogosti	omotica
	pogosti	glavobol
	neznana	konvulzije
	neznana	izguba zavesti
	neznana	zaspanost
	neznana	sinkopa
	neznana	parestezija
	neznana	paraplegija
	neznana	paraliza[1]
Očesne bolezni	neznana	zamegljen vid
	neznana	ptoza[2]
	neznana	mioza[2]
	neznana	enoftalmus[2]

Srčne bolezni	neznana neznana neznana neznana neznana	atrioventrikularni blok zastoj srca ventrikularna tahiaritmija tahikardija bradikardija
Žilne bolezni	zelo pogosti neznana	hipotenzija zardevanje[2]
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neznana neznana neznana neznana	zastoj dihanja edem grla apneja kihanje
Bolezni prebavil	zelo pogosti pogosti neznana neznana	navzea bruhanje hipestezija v ustih izguba nadzora nad sfinktri[1]
Bolezni kože in podkožja	neznana neznana neznana neznana neznana neznana	angioedem urtikarija pruritus hiperhidroza anhidroza[2] eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti neznana neznana	bolečina v hrbtu trzanje mišic mišična šibkost
Bolezni sečil	neznana	moteno delovanje sečnega mehurja[1]
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	pogosti	plodova stiska
Motnje reprodukcije in dojk	neznana	priapizem[1]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	pireksija
Preiskave	neznana neznana	zmanjšan minutni volumen srca elektrokardiografske spremembe
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	pooperacijske bolečine
[1]To je lahko znak ali simptom sindroma kavde ekvine (glejte dodatno besedilo spodaj). [2]To je lahko znak ali simptom prehodnega Hornerjevega sindroma (glejte dodatno besedilo spodaj).		

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

Opisana je bila navzkrižna preobčutljivost na lokalne anestetike amidnega tipa (glejte poglavje 4.3).

Naključno intratekalno injiciranje lokalnih anestetikov lahko povzroči zelo visoko spinalno anestezijo.

Kardiovaskularni učinki so povezani z depresijo prevodnega sistema srca ter z zmanjšanjem vzdražnosti in krčljivosti miokarda. Po navadi se pred tem pojavijo izraziti toksični učinki na osrednjem živčevju, tj. konvulzije, v redkih primerih pa lahko pride tudi do zastoja srca brez prodromov s strani osrednjega živčevja.

Nevrološke okvare so redka, a dobro znana posledica regionalne in še zlasti epiduralne ter spinalne anestezije. Nastanejo lahko zaradi neposredne poškodbe hrbtenjače ali spinalnih živcev, sindroma sprednje spinalne arterije, injiciranja dražeče snovi ali injiciranja nesterilne raztopine. Redko so te posledice lahko trajne.

Poročali so o daljši šibkosti ali senzoričnih motnjah (nekatere od njih so lahko trajne) v povezavi z zdravljenjem z levobupivakainom. Vendar je težko določiti, ali so ti dolgotrajni učinki posledica

toksičnosti zdravila ali neprepoznanih zapletov med operacijo ali drugih mehanskih faktorjev, kot je vstavitev katetra oziroma rokovanje z njim.

Poročali so o pojavu sindroma kavde ekvine ali znakov in simptomov potencialne poškodbe baze hrbtenjače oziroma korenin spinalnih živcev (vključno s parestezijo, šibkostjo ali paralizo spodnjih okončin, izgubo nadzora črevesja in/ali mehurja in priapizmom) v povezavi z uporabo levobupivakaina. Ti neželeni učinki so bili hujši in v nekaterih primerih niso izginili, če se je levobupivakain uporabljal več kot 24 ur (glejte poglavje 4.4).
Vendar pa je težko določiti ali so ti učinki posledica zdravila, mehanske poškodbe hrbtenjače oziroma korenin spinalnih živcev ali zbiranja krvi na bazi hrbtenjače.

Poročali so tudi o pojavu prehodnega Hornerjevega sindroma (ptoza, mioza, enoftalmus, enostransko znojenje in/ali zardevanje) v povezavi z uporabo regionalnih anestetikov, vključno z levobupivakainom. Ta učinek izgine po prenehanju zdravljenja.

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,
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Naključno intravaskularno injiciranje lokalnih anestetikov ima lahko takojšnje toksične učinke. V primeru prevelikega odmerjanja je možno, da so največje koncentracije v plazmi dosežene šele 2 uri po aplikaciji (odvisno od mesta injiciranja), zato so znaki toksičnosti lahko zapozneli. Učinki zdravila se lahko podaljšajo.

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

Učinki na osrednje živčevje
Konvulzije je potrebno zdraviti takoj z intravenskim tiopentonom ali diazepamom, titriranim, kot je potrebno. Tudi tiopenton in diazepam zavirata osrednje živčevje, dihanje in delovanje srca. Njuna uporaba lahko zato povzroči apnejo. Živčno-mišične blokatorje se sme uporabiti le, če klinik zmore vzdrževati prehodne dihalne poti in voditi popolnoma paraliziranega človeka.

Brez takojšnjega zdravljenja lahko konvulzije s posledično hipoksijo in hiperkapnijo ter depresijo miokarda, ki se razvije zaradi učinkov lokalnega anestetika na srce, povzročijo motnje srčnega ritma, ventrikularno fibrilacijo ali zastoj srca.

Kardiovaskularni učinki
Hipotenzijo je mogoče preprečiti ali ublažiti s predhodnim dajanjem tekočine in/ali uporabo vazopresorjev. Če se hipotenzija pojavi, jo je potrebno zdraviti z intravenskimi kristaloidi ali koloidi in/ali zaporednimi odmerki vazopresorja, npr. efedrina 5-10 mg. Hitro je potrebno zdraviti vse morebitne sočasne vzroke hipotenzije.

Če se pojavi huda bradikardija, lahko z 0,3-1,0 mg atropina zvišamo srčno frekvenco na sprejemljivo raven.

Motnje srčnega ritma je potrebno zdraviti, kot je zahtevano, v primeru ventrikularne fibrilacije pa je potrebno uporabiti elektrokonverzijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni anestetiki, amidi, oznaka ATC: N01BB10

Levobupivakain je dolgo delujoči 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 kardiovaskularni sistem ter osrednje živčevje.

Odmerek levobupivakaina 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 klinični učinek kot bupivakain.

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

Izkušenj o varnosti zdravljenja z levobupivakainom, ki je daljše od 24 ur, je malo.

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. Izkušnje iz kliničnih raziskav kažejo, da se senzorični blok, potreben za operacijo, pojavi v 10-15 minutah po epiduralni aplikaciji, čas do regresije pa je 6-9 ur.

V klinični farmakološki raziskavi, v kateri so intravensko aplicirali 40 mg levobupivakaina, je bil povprečni razpolovni čas približno 80 ± 22 min, C_{max} 1,4 ± 0,2 µg/ml in AUC 70 ± 27 µg·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 bili povprečna C_{max} in povprečna $AUC_{(0-24h)}$ levobupivakaina približno sorazmerni odmerku. Po epiduralni uporabi 112,5 mg (0,75 %) je bila povprečna vrednost C_{max} 0,58 µg/ml in povprečna vrednost AUC 3,56 µg·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 µg/ml več kot 97 %.

Volumen porazdelitve po intravenski uporabi je bil 67 litrov.

Biotransformacija
Za bolnike z okvaro jeter ni relevantnih podatkov (glejte poglavje 4.4).

Levobupivakain se izdatno presnavlja in v urinu in blatu ga ni najti nespremenjenega.
3-hidroksilevobupivakain, glavni presnovek levobupivakaina, se izloči z urinom v obliki konjugatov

glukuronske kisline in sulfatnega estra. Raziskave *in vitro* so pokazale, da izooblika CYP3A4 presnavlja levobupivakain v desbutil-levobupivakain, izooblika CYP1A2 pa v 3-hidroksilevobupivakain. Te raziskave kažejo tudi, da je presnova levobupivakaina podobna presnovi bupivakaina.

Dokazov o racemizaciji levobupivakaina *in vivo* ni.

Izločanje
Za bolnike z okvaro ledvic ni podatkov. Levobupivakain se izdatno presnavlja in nespremenjeni levobupivakain se z urinom ne izloča.

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

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 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavi embrio-fetalne toksičnosti pri podganah so ob sistemski izpostavljenosti v enakem območju, kot je dosežena pri klinični uporabi, ugotovili večjo incidenco razširjenega ledvičnega meha, razširjenih sečevodov, razširjenja olfaktornega ventrikla in dodatnih torako-lumbalnih reber. Z zdravljenjem povezanih malformacij ni bilo.

Levobupivakain v standardni skupini preskusov mutagenosti in klastogenosti ni bil genotoksičen. Testiranja kancerogenosti niso bila izvedena.

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

3 leta

Po prvem odprtju: Zdravilo je potrebno uporabiti takoj.

Rok uporabnosti po redčenju:
Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta za zdravilo Levobupivakain Kabi, razredčeno z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida do končne koncentracije 0,625 mg/ml oziroma 1,25 mg/ml, dokazani do 30 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C ali od 20 do 25 °C.
Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta za zdravilo Levobupivakain Kabi, razredčeno z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida do končne koncentracije 0,625 mg/ml oziroma 1,25 mg/ml, dokazani

- z 8,4 µg/ml raztopino klonidinijevega klorida, 50 µg/ml raztopino morfinijevega sulfata in 2-4 µg/ml raztopino fentanil citrata do 30 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C ali od 20 do 25 °C.
- z dodano raztopino sufentanila v koncentraciji 0,4 µg/ml do 30 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C ali do 7 dni pri temperaturi od 20 do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je potrebno zdravilo uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če ni priprava opravljena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml polipropilenske ampule v sterilnem pretisnem omotu
Na voljo so pakiranja po 5, 10 ali 20 ampul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavrzite.
V primeru, da je vsebnik poškodovan, zdravila ne uporabljajte.

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

Če je potrebna sterilna površina ampule, morate izbrati sterilen pretisni omot. Če je sterilni pretisni omot predrt, površina ampule ni sterilna.

Standardne raztopine levobupivakaina je potrebno razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ter pri tem uporabiti aseptični postopek.

Dokazano je, da so z levobupivakainom v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida kompatibilni klonidin 8,4 µg/ml, morfin 0,05 mg/ml, fentanil 2-4 µg/ml in sufentanil 0,4 µg/ml.

Za rok uporabnosti razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straβe 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/00914/010-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 6. 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 1. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 9. 2026