

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levobupivacaine Kabi, 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Levobupivacaine Kabi, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Levobupivacaine Kabi, 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

1 ml roztworu zawiera 2,5 mg lewobupiwakainy w postaci lewobupiwakainy chlorowodoru.

Jedna ampułka z 10 ml roztworu zawiera 25 mg lewobupiwakainy w postaci lewobupiwakainy chlorowodoru.

Levobupivacaine Kabi, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

1 ml roztworu zawiera 5 mg lewobupiwakainy w postaci lewobupiwakainy chlorowodoru.

Jedna ampułka z 10 ml roztworu zawiera 50 mg lewobupiwakainy w postaci lewobupiwakainy chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ml roztworu zawiera 3,6 mg sodu, co odpowiada zawartości 36 mg sodu w ampułce z 10 ml roztworu.

Pełny wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Przezroczysty bezbarwny roztwór

pH: 4,0-6,0

Osmolarność: 271-372 mOsm/l

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli pacjenci

Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych

- poważne zabiegi chirurgiczne, np.: znieczulenie nadtwardówkowe, dooponowe, okołonerwowe (blokada nerwów obwodowych);
- niewielkie zabiegi chirurgiczne, np. nasączenie iniekcyjne.

Leczenie bólu

Ciągła infuzja nadtwardówkowa, pojedyncze lub wielokrotne wstrzyknięcie nadtwardówkowe w leczeniu bólu, szczególnie bólu pooperacyjnego lub w znieczuleniu podczas porodu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lewobupiwakaina może być podawana jedynie przez, lub pod nadzorem lekarza odpowiednio wyszkolonego i doświadczonego w stosowaniu tego typu produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zamieszczona poniżej tabela wskazuje dawkowanie w częściej stosowanych znieczuleniach. W celu uzyskania działania przeciwbólowego (np. podanie nadtwardówkowe w leczeniu bólu) zalecane są mniejsze stężenia i dawki. Jeżeli wymagane jest głębsze lub dłuższe znieczulenie z całkowitym blokiem motorycznym (np. blokada nadtwardówkowa), możliwe jest zastosowanie większego stężenia. Zalecane jest wykonanie dokładnej aspiracji przed oraz w trakcie wstrzykiwania, w celu uniknięcia wstrzyknięcia donaczyniowego.

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania lewobupiwakainy przez okres dłuższy niż 24 godziny. Aby zminimalizować ryzyko poważnych powikłań neurologicznych, należy ściśle monitorować stan pacjenta oraz kontrolować czas trwania podawania lewobupiwakainy (patrz punkt 4.4).

Dawka maksymalna

Dawkę maksymalną należy ustalić biorąc pod uwagę masę ciała pacjenta oraz stan jego zdrowia, jak również stężenie leku oraz miejsce i drogę podania. Początek działania i czas działania może być różny u poszczególnych pacjentów. Doświadczenie z przeprowadzonych badań klinicznych wskazuje, że blokada czuciowa umożliwiająca przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego występuje po 10-15 minutach po podaniu nadtwardówkowym, ustępuje natomiast w ciągu 6-9 godzin.

Zalecana maksymalna pojedyncza dawka wynosi 150 mg. Jeżeli w trakcie dłuższego zabiegu chirurgicznego niezbędne jest utrzymanie blokady ruchowej i czuciowej, mogą być wymagane dodatkowe dawki. Maksymalna zalecana dawka podawana w ciągu 24 godzin wynosi 400 mg. W leczeniu bólu pooperacyjnego nie należy przekraczać dawki 18,75 mg/godzinę.

Zabiegi położnicze

Podczas zabiegu cięcia cesarskiego nie należy stosować roztworów o stężeniu większym niż 5 mg/ml (patrz punkt 4.3). Maksymalna zalecana dawka wynosi 150 mg.

Dawka stosowana w znieczuleniu nadtwardówkowym podczas porodu nie powinna przekraczać 12,5 mg/godzinę

Szczególne grupy pacjentów

Pacjentom w złym stanie ogólnym, w podeszłym wieku oraz w zaostrzeniu choroby należy podawać zmniejszone dawki lewobupiwakainy, stosownie do stanu ich zdrowia.

W leczeniu bólu pooperacyjnego, należy uwzględnić dawkę, jaką pacjent otrzymał w trakcie zabiegu chirurgicznego.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zalecane dawkowanie

	Stężenie (mg/ml)¹	Dawka	Blokada ruchowa
Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych Nadtwardówkowy bolus (powolny) ² – dorośli pacjenci	5,0-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	umiarkowana do całkowitej
Nadtwardówkowa powolna infuzja do cięcia cesarskiego ³	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	umiarkowana do całkowitej

Dooponowe	5,0	3 ml (15 mg)	umiarkowana do całkowitej
Blokada nerwów obwodowych	2,5-5,0	1-40 ml (2,5-150 mg max.)	umiarkowana do całkowitej
Nasączenie iniekcyjne – dorośli pacjenci	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg max.)	nie dotyczy
Leczenie bólu ⁴ Analghezja porodu (bolus nadtwardówkowy ⁵)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	minimalna do umiarkowanej
Analghezja porodu (infuzja nadtwardówkowa)	1,25 ⁶	4-10 ml/godz. (5-12,5 mg/godz.)	minimalna do umiarkowanej
Ból pooperacyjny	1,25 ⁶ 2,5	10-15 ml/godz. (12,5-18,75 mg/godz.) 5-7,5 ml/godz. (12,5-18,75 mg/godz.)	minimalna do umiarkowanej

¹ Levobupivacaine Kabi jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań/do infuzji 2,5; 5,0 i 7,5 mg/ml.

² Rozprzestrzeniający się w ciągu 5 minut (patrz również w tekście).

³ Podawany w ciągu 15-20 minut.

⁴ Jeżeli lewobupiwakaina jest podawana jednocześnie w połączeniu z innymi lekami, np. opioidami w leczeniu bólu, dawka lewobupiwakainy powinna być zmniejszona i zalecane jest użycie najniższego stężenia (np. 1,25 mg/ml).

⁵ Zalecany minimalny okres przerwy pomiędzy kolejnymi podawaniem wynosi 15 minut.

⁶ Informacje dotyczące rozcieńczania, patrz punkt 6.6.

Sposób podawania

Levobupivacaine Kabi, 2,5 mg/ml oraz Levobupivacaine Kabi, 5 mg/ml mogą być podawane nadtwardówkowo, dooponowo, okołonercowo (blokada nerwów obwodowych) i przez nasączenie iniekcyjne (patrz: tabela zalecanego dawkowania, powyżej).

Należy powtórzyć aspirację przed i w trakcie podawania bolusa dawki, który powinien być podawany powoli w zwiększającej się dawce, z szybkością 7,5-30 mg/min, obserwując uważnie funkcje życiowe pacjenta i utrzymując kontakt słowny z pacjentem.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie produktu leczniczego.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Należy uwzględnić ogólne przeciwwskazania dotyczące znieczulenia regionalnego, niezależnie od stosowanego środka znieczulenia miejscowego.

Przeciwwskazane jest stosowanie roztworów lewobupiwakainy u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na lewobupiwakainę, środki znieczulenia miejscowego z grupy amidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.8).

Stosowanie roztworów lewobupiwakainy jest przeciwwskazane w regionalnym znieczuleniu dożylnym (blok Bierera).

Stosowanie roztworów lewobupiwakainy jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem, np. ze wstrząsem kardiogenym lub hipowolemicznym.

Stosowanie roztworów lewobupiwakainy jest przeciwwskazane w znieczuleniu okołoszyjkowym w położnictwie (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie rodzaje znieczulenia miejscowego i regionalnego z zastosowaniem lewobupiwakainy należy przeprowadzać w odpowiednio wyposażonych ośrodkach, przez odpowiednio przeszkolony

personel medyczny z doświadczeniem w stosowaniu wymaganych technik znieczulenia, który jest w stanie rozpoznać i podjąć leczenie mogących wystąpić działań niepożądanych.

Lewobupiwakaina może powodować ostre reakcje alergiczne, wpływać na czynność serca i układu krążenia oraz prowadzić do uszkodzeń neurologicznych (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lewobupiwakainy do znieczulenia miejscowego pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego np. z poważnymi zaburzeniami rytmu serca (patrz punkt 4.3).

Wprowadzenie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) leków znieczulających miejscowo poprzez podanie nadtwardówkowe u pacjentów z zaburzeniami OUN może potencjalnie nasilać niektóre stany chorobowe. Dlatego, rozważając zastosowanie znieczulenia nadtwardówkowego u takich pacjentów, należy ocenić ich stan kliniczny.

Znieczulenie nadtwardówkowe

W trakcie nadtwardówkowego podawania lewobupiwakainy, stężone roztwory (0,5-0,75%) należy podawać w stopniowo zwiększanych dawkach od 3 do 5 ml, w odstępach wystarczających do stwierdzenia czy nie występują działania toksyczne wskutek przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego lub dooponowego. W trakcie stosowania leków znieczulających miejscowo, w tym lewobupiwakainy, zgłaszano przypadki znacznej bradykardii, niedociśnienia oraz zaburzeń czynności oddechowej z zatrzymaniem akcji serca (w niektórych przypadkach zakończone zgonem). W razie konieczności wstrzyknięcia dużej dawki, np. w znieczuleniu nadtwardówkowym, zaleca się podanie dawki próbnej 3-5 ml lidokainy z adrenaliną. Nieumyślne wstrzyknięcie donaczyniowe można rozpoznać po krótkotrwałym przyspieszeniu akcji serca, a przypadkowe wstrzyknięcie dooponowe na podstawie objawów blokady rdzeniowej.

Należy wykonywać aspirację przed i w trakcie każdorazowego dodatkowego wstrzyknięcia w przypadku zastosowania techniki z podaniem ciągłym przez cewnik. Nawet, jeżeli aspiracja nie wykazała obecności krwi, nadal zachodzi możliwość wstrzyknięcia donaczyniowego. W przypadku znieczulenia nadtwardówkowego, przed podaniem pełnej dawki zaleca się podanie dawki próbnej oraz monitorowanie efektów jej podania.

Znieczulenie nadtwardówkowe z zastosowaniem dowolnego leku znieczulającego miejscowo, może powodować niedociśnienie i bradykardię. U każdego pacjenta należy wykonać dostęp żylny. Należy zapewnić dostępność odpowiednich płynów, leków wazopresyjnych, leków znieczulających o działaniu przeciwdrgawkowym, leków zwiotczających mięśnie oraz atropiny, a także zestawu do resuscytacji (patrz punkt 4.9).

Analgezia nadtwardówkowa

Po wprowadzeniu lewobupiwakainy do obrotu zgłaszano występowanie zespołu ogona końskiego oraz zdarzeń wskazujących na działanie neurotoksyczne (patrz punkt 4.8), utrzymujących się krótkotrwale przez 24 godziny lub dłużej po analgezji nadtwardówkowej z użyciem lewobupiwakainy. Zdarzenia te miały cięższy przebieg i w niektórych przypadkach prowadziły do trwałych następstw, jeżeli lewobupiwakaina była podawana przez okres dłuższy niż 24 godziny. Dlatego, należy dokładnie rozważyć stosowanie infuzji lewobupiwakainy trwającej dłużej niż 24 godziny i należy ją stosować jedynie wtedy, gdy korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.

Aby uniknąć wstrzyknięcia donaczyniowego lub dopajęczynówkowego kluczowe znaczenie ma wykonanie aspiracji w celu stwierdzenia obecności krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego (jeśli ma to zastosowanie) przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek leku znieczulającego miejscowo, zarówno przed podaniem dawki inicjującej jak i dawek kolejnych. Niemniej jednak, negatywny wynik aspiracji nie daje pewności uniknięcia wstrzyknięcia donaczyniowego lub dooponowego. Należy zachować ostrożność stosując lewobupiwakainę u pacjentów otrzymujących inne leki znieczulające miejscowo

lub leki o strukturze podobnej do amidowych leków znieczulających miejscowo, ze względu na sumujące się działanie toksyczne tych leków.

Regionalna blokada głównych nerwów

Pacjentowi należy podawać płyny poprzez założony na stałe cewnik dożylny, w celu zapewnienia drożności dostępu żylnego. Należy stosować najmniejszą dawkę pozwalającą na uzyskanie skutecznego znieczulenia, aby uniknąć wysokich stężeń w osoczu i poważnych działań niepożądanych. Należy unikać szybkiego wstrzyknięcia dużych objętości środka do znieczulenia miejscowego i, jeżeli jest to możliwe, podawać dawkę stopniowo (etapami).

Stosowanie w okolicy głowy i szyi

Niewielkie dawki anestetyków miejscowych podawane w okolicy głowy i szyi, włącznie z blokadą spłotu gwiaździstego mogą wywoływać działania niepożądane podobne do toksyczności ogólnoustrojowej spowodowane niezamierzonym donaczyniowym podaniem większej ilości produktu leczniczego. Procedury wstrzykiwania wymagają szczególnej uwagi. Działania niepożądane mogą być spowodowane podaniem miejscowego anestetyku dotętniczo z przepływem wstecznym do krążenia mózgowego. Należy monitorować krążenie oraz czynność oddechową oraz stale obserwować pacjentów, u których stosuje się tego typu znieczulenia. Personel przygotowany do leczenia działań niepożądanych oraz zestaw do resuscytacji powinny być natychmiast dostępne.

Chondroliza

Po wprowadzeniu lewobupiwakainy do obrotu zgłaszano występowanie przypadków chondrolizy u pacjentów otrzymujących w okresie pooperacyjnym ciągłą infuzję dostawową środków znieczulenia miejscowego. Większość zgłoszonych przypadków chondrolizy dotyczyła stawu barkowego. Ze względu na wiele czynników, które mogą przyczyniać się do wystąpienia chondrolizy i niespójności w piśmiennictwie naukowym dotyczących mechanizmu działania, nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. Ciągła infuzja dostawowa nie jest zatwierdzonym wskazaniem do stosowania lewobupiwakainy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w złym stanie ogólnym, w podeszłym wieku lub w ostrych stanach chorobowych: należy zachować ostrożność stosując lewobupiwakainę u pacjentów w złym stanie ogólnym, w podeszłym wieku lub w ostrych stanach chorobowych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby: ponieważ lewobupiwakaina metabolizowana jest w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując ją u pacjentów z chorobą wątroby lub z zaburzeniami krążenia wątrobowego, np. u alkoholików lub pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 5.2).

Ten produkt leczniczy zawiera 1,57 mmol (lub 36 mg) sodu w ampułce z 10 ml roztworu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z zaleceniem ograniczenia sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że izoformy cytochromu P450 CYP3A4 i CYP1A2 pośredniczą w metabolizmie lewobupiwakainy. Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych, na metabolizm lewobupiwakainy mogą wpływać inhibitory CYP3A4, np. ketokonazol oraz inhibitory CYP1A2 np. metyloksantyny.

Należy zachować ostrożność stosując lewobupiwakainę u pacjentów otrzymujących leki przeciwartymiczne o miejscowym działaniu znieczulającym, np. meksyletynę lub leki przeciwartymiczne klasy III, ponieważ działania toksyczne tych leków mogą się sumować.

Nie zakończono badań klinicznych dotyczących stosowania lewobupiwakainy w skojarzeniu z adrenaliną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przeciwwskazane jest stosowanie roztworów lewobupiwakainy w znieczuleniu okołoszyjkowym w położnictwie. Doświadczenie ze stosowaniem bupiwakainy wskazuje, że po znieczuleniu okołoszyjkowym u płodu może wystąpić bradykardia prowadząca do zgonu (patrz punkt 4.3).

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewobupiwakainy w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na działanie teratogenne, natomiast wykazały szkodliwy wpływ na płód przy ekspozycji w zakresie stężeń stosowanych w praktyce klinicznej (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo jakie jest potencjalne ryzyko u ludzi. Dlatego, lewobupiwakainę można podawać we wczesnym stadium ciąży, tylko w razie niezbędnej konieczności.

Niemniej jednak, dotychczasowe, rozległe doświadczenie stosowania bupiwakainy w chirurgii w zakresie położnictwa (w trakcie ciąży i podczas porodu) nie wykazało działania szkodliwego na płód.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lewobupiwakaina przenika do mleka ludzkiego. Jest jednak prawdopodobne, że lewobupiwakaina, podobnie jak bupiwakaina, w bardzo niewielkim stopniu przenika do mleka ludzkiego. Dlatego, po znieczuleniu miejscowym możliwe jest karmienie piersią.

Płodność

Brak danych lub dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące wpływu lewobupiwakainy na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewobupiwakaina może wywierać poważny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy przestrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn aż do ustąpienia wszystkich skutków znieczulenia oraz skutków zabiegu chirurgicznego.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane lewobupiwakainy pokrywają się z działaniami niepożądanymi dla całej klasy tego typu produktów leczniczych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to niedociśnienie, nudności, niedokrwistość, wymioty, zawroty głowy, ból głowy, gorączka, ból towarzyszący zabiegowi, ból pleców oraz stan zagrożenia płodu w przypadku stosowania w położnictwie (patrz tabela poniżej).

W tabeli poniżej przedstawiono zarówno działania niepożądane zgłaszane spontanicznie jak i działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych. W obrębie każdej kategorii zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, działania niepożądane pogrupowano zgodnie z częstością występowania, zdefiniowaną w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana Nieznana	Reakcje alergiczne (w ciężkich przypadkach wstrząs anafilaktyczny) Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często Często Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana	Zawroty głowy Ból głowy Drgawki Utrata przytomności Senność Omdlenie Parestezja Paraplegia Paraliż ¹
Zaburzenia oka	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana	Niewyraźne widzenie Ptoza ² Mioza ² Enoftalmia ²
Zaburzenia serca	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy Zatrzymanie akcji serca Częstoskurcz komorowy Tachykardia Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Nieznana	Niedociśnienie tętnicze Zaczerwienienie na twarzy ²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana	Zatrzymanie akcji oddechowej Obrzęk krtani Bezdech Kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często Nieznana Nieznana	Nudności Wymioty Niedoczulica okolicy ust Utrata kontroli zwieracza ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Świąd Nadmierna potliwość Anhydroza ² Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Nieznana Nieznana	Ból pleców Skurcz mięśni Osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zaburzenia czynności pęcherza moczowego ¹
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Często	Stan zagrożenia życia płodu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Priapizm ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Nieznana Nieznana	Zmniejszona pojemność minutowa serca Zmiany w EKG
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Ból towarzyszący zabiegowi

¹ Może to być objaw przedmiotowy lub podmiotowy zespołu końskiego ogona (patrz również punkt 4.8 - tekst poniżej).

² Może to być objaw przedmiotowy lub podmiotowy przemijającego zespołu Hornera (patrz również punkt 4.8 - tekst poniżej).

Działania niepożądane amidowych leków znieczulających miejscowo występują rzadko, lecz mogą wystąpić w wyniku przedawkowania lub przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego i mogą mieć ciężki przebieg.

Zgłaszano przypadki nadwrażliwości krzyżowej w obrębie grupy amidowych pochodnych znieczulających miejscowo (patrz punkt 4.3).

Przypadkowe wstrzyknięcie dooponowe leków znieczulających miejscowo może prowadzić do bardzo silnej blokady rdzeniowej.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy wiąże się z zahamowaniem układu bodźcowo-przewodzącego serca oraz zmniejszeniem pobudliwości i kurczliwości mięśnia sercowego. Zazwyczaj będzie on poprzedzony objawami silnej toksyczności ze strony OUN, tj. drgawkami, lecz w rzadkich przypadkach może wystąpić zatrzymanie akcji serca bez prodromalnych objawów ze strony OUN.

Uszkodzenia neurologiczne stanowią rzadką lecz dobrze poznaną konsekwencję znieczulenia regionalnego, a w szczególności nadtwardówkowego i rdzeniowego. Mogą one być spowodowane bezpośrednio uszkodzeniem rdzenia kręgowego lub nerwów rdzeniowych, zespołem tętnicy rdzeniowej przedniej, wstrzyknięciem substancji drażniącej lub wstrzyknięciem roztworu niejałowego. W rzadkich przypadkach, uszkodzenia neurologiczne mogą mieć charakter trwały.

W trakcie stosowania lewobupiwakainy zgłaszano przypadki przedłużającego się osłabienia lub zaburzeń czucia, które niekiedy miały charakter trwały. Trudno określić, czy działania długoterminowe wynikają z toksyczności lewobupiwakainy, z niezdiagnozowanego urazu w trakcie zabiegu chirurgicznego czy też spowodowane zostały innymi czynnikami mechanicznymi, takimi jak założenie i obsługa kaniuli.

W trakcie stosowania lewobupiwakainy zgłaszano występowanie zespołu końskiego ogona oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego uszkodzenia rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów rdzeniowych (w tym parestezja kończyn dolnych, osłabienie lub porażenie, utrata kontroli zwieracza odbytu i (lub) pęcherza moczowego oraz priapizm. Zdarzenia te miały cięższy przebieg i w niektórych przypadkach nie ustępowały, jeżeli lewobupiwakaina była podawana dłużej niż przez 24 godziny (patrz punkt 4.4).

Nie można jednak ustalić, czy zdarzenia te miały związek z działaniem lewobupiwakainy, urazem mechanicznym rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów rdzeniowych czy też z gromadzeniem się krwi u podstawy kręgosłupa.

W związku ze stosowaniem leków znieczulających regionalnie, w tym lewobupiwakainy, zgłaszano również przypadki przemijającego zespołu Hornera (ptoza, mioza, enoftalmia, nadmierna potliwość jednostronna i (lub) zarumienienie). Zdarzenia te przemijały po przerwaniu podawania produktu leczniczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe wstrzyknięcie donaczyniowe środka znieczulającego miejscowo może spowodować natychmiastowe reakcje toksyczności. W przypadku przedawkowania, maksymalne stężenie w osoczu może wystąpić później niż po 2 godzinach od podania, w zależności od miejsca wstrzyknięcia, dlatego objawy toksyczności mogą wystąpić z opóźnieniem. Działanie produktu leczniczego może się utrzymywać dłużej.

Ogólnoustrojowe objawy niepożądane wskutek przedawkowania lub przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego, jakie zgłaszano w trakcie stosowania długodziałających leków znieczulających miejscowo, mogą obejmować objawy zarówno ze strony OUN, jak i układu sercowo-naczyniowego.

Objawy ze strony OUN

W przypadku wystąpienia drgawek należy natychmiast rozpocząć leczenie podając dożylnie tiopenton lub diazepam, zwiększając stopniowo dawkę w zależności od potrzeby. Tiopenton i diazepam hamują działanie OUN oraz osłabiają czynność oddechową i pracę serca. Dlatego ich zastosowanie może prowadzić do bezdechu. Depolaryzujące środki zwiotczające można stosować jedynie wtedy, gdy lekarz zapewni drożność dróg oddechowych oraz potrafi postępować z pacjentem całkowicie sparaliżowanym.

Brak natychmiastowego leczenia powoduje drgawki, hipoksję, hiperkapnię co, wraz z towarzyszącym upośledzeniem czynności mięśnia sercowego wynikającym z działania lewobupiwakainy na serce, może powodować zaburzenia rytmu serca, migotanie komór i zatrzymanie akcji serca.

Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego

Niedociśnieniu można zapobiegać lub je łagodzić przez wcześniejsze podanie płynów i (lub) zastosowanie leków wazopresyjnych. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy podjąć dożylną płynoterapię krystaloidami lub koloidami oraz (lub) podawać stopniowo zwiększaną dawkę leku wazopresyjnego, np. 5-10 mg efedryny. Należy natychmiast podjąć leczenie wszelkich współwystępujących przyczyn niedociśnienia.

W przypadku wystąpienia ciężkiej bradykardii, zastosowanie 0,3-1,0 mg atropiny zazwyczaj pozwala przywrócić rytm serca do normy.

Arytmie serca należy leczyć zgodnie z aktualnym stanem, a w przypadku migotania komór należy zastosować defibrylację elektryczną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki do znieczulenia miejscowego, amidy; kod ATC: N01BB10

Lewobupiwakaina jest długodziałającym środkiem do znieczulenia miejscowego. Wykazuje działanie znieczulające i przeciwbólowe. Blokuję przewodzenie impulsów nerwowych w nerwach czuciowych i ruchowych, głównie przez interakcje z napięciowo-zależnymi kanałami sodowymi w błonie komórkowej, jak również przez blokowanie kanałów potasowych i wapniowych. Lewobupiwakaina wpływa również na przekazywanie i przewodzenie impulsów w innych tkankach, w których wpływ na czynność układu sercowo-naczyniowego i OUN, ma kluczowe znaczenie dla wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Lewobupiwakainę podaje się w postaci wolnej zasady, podczas gdy w racemacie bupiwakainy występuje ona w postaci chlorowodoru. Daje to o około 13% więcej substancji czynnej w roztworach

lewobupiwakainy w porównaniu z bupiwakainą. W badaniach klinicznych lewobupiwakaina w tych samych stężeniach nominalnych wykazywała podobne działanie kliniczne do bupiwakainy.

W badaniu farmakologii klinicznej z zastosowaniem modelu blokady nerwu łokciowego, lewobupiwakaina wykazywała działanie równoważne z bupiwakainą.

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania lewobupiwakainy przez okres dłuższy niż 24 godziny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W badaniach u ludzi farmakokinetyka lewobupiwakainy po podaniu dożylnym była zasadniczo taka sama jak dla bupiwakainy.

Stężenie w osoczu lewobupiwakainy po podaniu dawek terapeutycznych zależy od dawki i od drogi podania, jako że na wchłanianie z miejsca podania wpływa unaczynienie okolicznych tkanek. Doświadczenie z badań klinicznych wskazuje na pojawienie się bloku czuciowego odpowiedniego do zabiegu w ciągu 10-15 minut po podaniu zewnątrzoponowym, a czas do regresji mieści się w zakresie 6-9 godzin.

W badaniu farmakologii klinicznej, w którym 40 mg lewobupiwakainy podawano dożylnie, średni okres półtrwania wynosił około 80 ± 22 minuty, stężenie C_{max} wynosiło $1,4 \pm 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ a wartość AUC 70 ± 27 $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$.

Średnie wartości C_{max} i AUC(0-24 godz.) lewobupiwakainy były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki, po podaniu dooponowym dawek 75 mg (0,5%) i 112,5 mg (0,75%) oraz po podaniu dawek 1 mg/kg mc. (0,25%) i 2 mg/kg mc. (0,5%) w celu wywołania blokady splotu ramiennego. Po podaniu dooponowym 112,5 mg (0,75%) średnie wartości C_{max} i AUC wznosiły odpowiednio 0,58 $\mu\text{g/ml}$ i 3,56 $\mu\text{g} \cdot \text{godz./ml}$.

Dystrybucja

Wiązanie lewobupiwakainy z ludzkimi białkami osocza oceniano *in vitro* i ustalono, że wiąże się w ponad 97% w zakresie stężeń od 0,1 do 1,0 $\mu\text{g/ml}$.

Objętość dystrybucji po podaniu dożylnym wynosiła 67 litrów.

Metabolizm

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4.).

Lewobupiwakaina jest intensywnie metabolizowana. Zarówno w moczu jak i w kale nie wykryto jej postaci niezmienionej. 3-hydroksy-lewobupiwakaina, główny metabolit lewobupiwakainy, wydalany jest z moczem w postaci koniugatów kwasu glukuronowego i estru siarczanowego. Badania *in vitro* wykazały, że izoformy CYP3A4 i CYP1A2 pośredniczą w metabolizmie lewobupiwakainy, odpowiednio do, debutylo-lewobupiwakainy oraz 3-hydroksy-lewobupiwakainy. Badania wykazały, że metabolizm lewobupiwakainy i bupiwakainy jest podobny.

Brak dowodów racemizacji lewobupiwakainy *in vivo*.

Eliminacja

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Lewobupiwakaina jest intensywnie metabolizowana i nie jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej.

Średnia wartość całkowitego klirensu osoczowego oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym lewobupiwakainy wynosiły odpowiednio 39 litrów/godzinę oraz 1,3 godziny.

Po podaniu dożylnym w ciągu 48 godzin odzyskano średnio 95% lewobupiwakainy – w moczu (71%) i w kale (24%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu toksycznego wpływu na płód szczurów, częściej obserwowano poszerzenie miedniczek nerkowych, poszerzenie moczowodów, poszerzenie dna jamy nosowej oraz dodatkowe żebra w okolicy piersiowo-lędźwiowej, przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie stężeń stosowanych w praktyce klinicznej. Nie stwierdzono występowania deformacji związanych ze stosowaniem lewobupiwakainy.

Lewobupiwakaina nie wykazywała właściwości genotoksycznych w standardowych badaniach działania mutagennego i klastogennego. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Lewobupiwakaina może tworzyć osad w przypadku rozcieńczenia roztworami alkalicznymi i nie należy używać jej do rozcieńczania ani podawać jednocześnie z dwuwęglanem sodu w postaci wstrzykiwań. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu: produkt leczniczy należy użyć natychmiast.

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Wykazano fizyko-chemiczną stabilność produktu leczniczego Levobupivacaine Kabi rozcieńczonego sodu chlorkiem 9 mg/ml (0,9%) do końcowego stężenia 0,625 mg/ml lub 1,25 mg/ml, przez 30 dni w temperaturze 2-8°C oraz 20-25°C.

Wykazano fizyko-chemiczną stabilność produktu leczniczego Levobupivacaine Kabi rozcieńczonego sodu chlorkiem 9 mg/ml (0,9%) do końcowego stężenia 0,625 mg/ml lub 1,25 mg/ml:

- z chlorowodorkiem klonidyny 8,4 µg/ml, siarczanem morfiny 50 µg/ml oraz cytrynianem fentanylu 2-4 µg/ml, przez 30 dni w temperaturze 2-8°C oraz 20-25°C;
- z sufentanylem dodanym w stężeniu 0,4 µg/ml przez 30 dni w temperaturze 2-8°C lub przez 7 dni w temperaturze 20-25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie jest zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu odpowiada osoba podająca produkt leczniczy. Produkt leczniczy nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że mieszanie przeprowadzono w zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Polipropylenowe ampułki zawierające po 10 ml roztworu w sterylnych blistrach. Opakowania zawierają 5, 10 lub 20 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do jednorazowego podania. Niezużyty roztwór należy usunąć.
Nie używać roztworu jeżeli opakowanie jest uszkodzone.

Przed użyciem należy dokonać oceny wizualnej roztworu/rozcieńczonego roztworu. Należy stosować jedynie przezroczysty roztwór bez widocznych cząstek stałych.

Jeżeli wymagane jest, aby powierzchnia ampułki była sterylna, należy skorzystać ze sterylnego blistra. Powierzchnia ampułki nie jest sterylna, jeżeli blister jest naruszony.

Rozcieńczanie podstawowych roztworów lewobupiwakainy należy wykonywać za pomocą roztworu do wstrzykiwań sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%), stosując zasady aseptyki.

Wykazano zgodność roztworu do wstrzykiwań lewobupiwakainy w sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) z następującymi substancjami: klonidyną 8,4 µg/ml, morfiną 0,05 mg/ml, fentanylem 2-4 µg/ml oraz sufentanylem 0,4 µg/ml.

Okres ważności roztworu po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Levobupivacaine Kabi, 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji
Pozwolenie nr 22116

Levobupivacaine Kabi, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji
Pozwolenie nr 22117

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.10.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25.08.2017 r.